

XP-002288326

PD 00-00-00

P 1-4

4

(C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1469

AN - 2002:521715 CAPLUS

DN - 137:93777

TI - Preparation of benzothiazepine derivatives with activity of bringing about high blood GLP-1 concentration

IN - Nagase, Toshio; Sato, Yoshiyuki; Eiki, Junichi

PA - Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

SO - PCT Int. Appl., 190 pp.

CODEN: PIXXD2

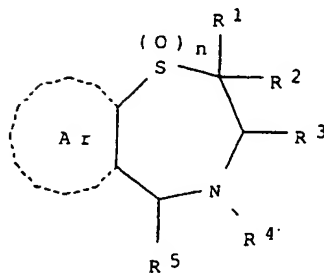
DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

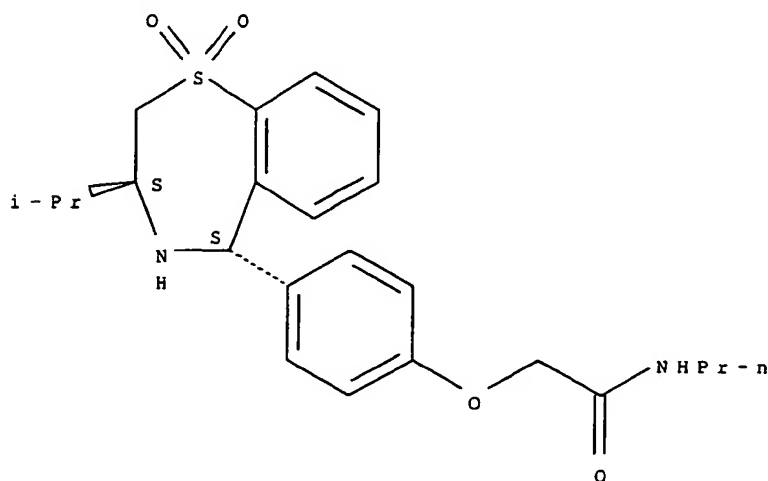
BEST AVAILABLE COPY

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN - WO02053548	A1	20020711	WO 2001-JP11267	20011221
<p>W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM</p> <p>RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG</p>				
PRAI- JP 2000-397400	A	20001227		
OS - MARPAT 137:93777				
GI				



AB Compds. represented by the general formula (I) [wherein R1, R2 = H, C1-3 alkyl; R3 = H, C1-6 alkyl (except n-butyl); R4 = H, HO, C1-3 alkyl; R5, Ar = (un)substituted linear or branched, satd. or unsatd. C1-9 aliph. group, (un)substituted arom. carbocyclyl, C7-15 mono, di or tricyclic arom. carbocyclyl, 5- to 6-membered heterocyclyl, mono, di, or tricyclic heterocyclyl contg. 1-5 heteroatoms selected from N, O, and S for each ring; n = an integer of 0 to 2] were prepd. These compds. exhibit an activity of bringing about a high blood glucagon-like peptide (GLP-1) concn. which in turn increases the secretion of insulin by acting on .beta. cells of insula Langerhansi

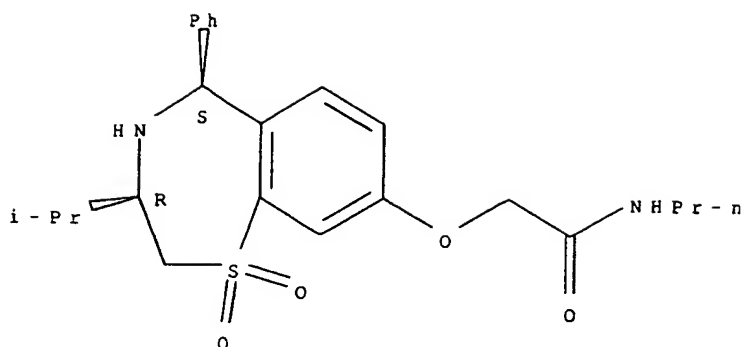
and thereby lower blood glucose level and are therefore useful as diabetes remedies, preventives for chronic complications of diabetes, antiobesity agents, and so on. Thus, 0.3 mL 2-isopropylaziridine (prepn. given) was added dropwise to suspension of 300 mg phenyl(2-mercaptophenyl)methanone (prepn. given) in 3.0 mL 2,6-lutidine at room temp. and stirred at room temp. for 3 h, followed by adding 1.0 mL concd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the resulting mixt. was boiled for 3 h and vacuum-distd. to give 68% 3-isopropyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepine (II). To a soln. of 180 mg II in 3.0 mL CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H was added 1.0 mL 30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at .apprx.0.degree., and stirred at room temp. overnight, treated with 10% aq. sodium thiosulfate and satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and extd. twice with EtOAc twice. The ext. was washed with satd. aq. NaCl, dried, concd. under reduced pressure, and mixed with 3.0 mL 4 N HCl/1,4-dioxane, followed by gradually adding 200 mg Zn powder, and the resulting mixt. was stirred at room temp. overnight to give, after work-up and silica gel chromatog., the diastereomer a and b of 3-isopropyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1.lambda.6,4-benothiazepine-1,1-dione (III) in 18 and 31% yield, resp. III at 10 mg/kg p.o. significantly increased the blood GLP-1 concn. in male Wister rats. A capsule, a granule, and a tablet formulation contg. III were described.



RN 441013-71-4 CAPLUS

CN Acetamide, N-propyl-2-[[ (3R,5S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1-methylethyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy]-, rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.



RN 441013-72-5 CAPLUS

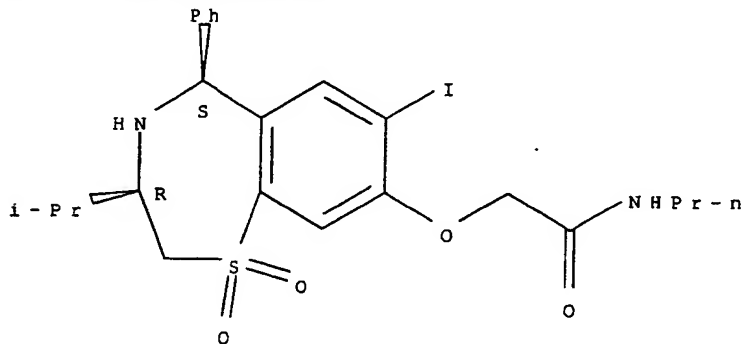
CN Acetamide, N-propyl-2-[[[(3R,5R)-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1-methylethyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy]-, rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

RN 441014-02-4 CAPLUS

CN Acetamide, N-propyl-2-[[[(3R,5S)-2,3,4,5-tetrahydro-7-iodo-3-(1-methylethyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy]-, rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

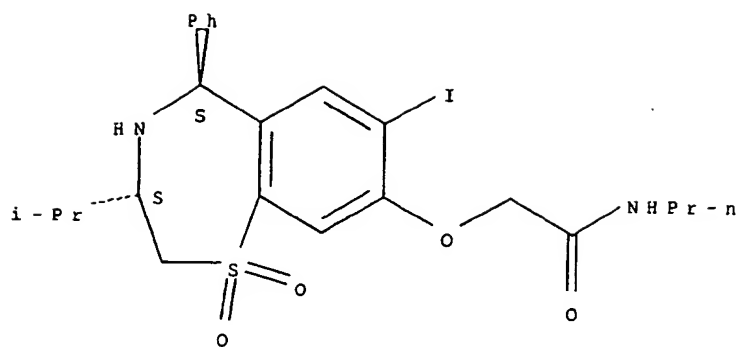
Relative stereochemistry.



RN 441014-04-6 CAPLUS

CN Acetamide, N-propyl-2-[[[(3R,5R)-2,3,4,5-tetrahydro-7-iodo-3-(1-methylethyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy]-, rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.





(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/053548 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 281/10,  
417/10, A61K 31/554, A61P 3/10, 3/04

[JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11267

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 21 日 (21.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-397400  
2000 年 12 月 27 日 (27.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長瀬 敏雄 (NAGASE, Toshio) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐藤 禎之 (SATO, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Junichi)

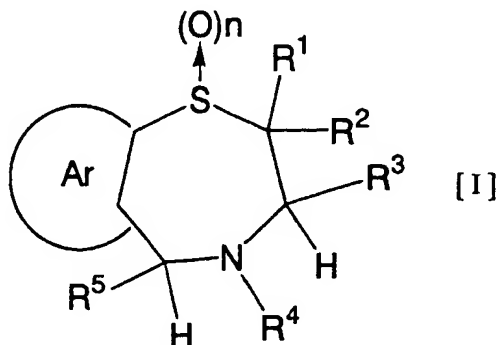
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZOTHAZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンゾチアゼピン誘導体



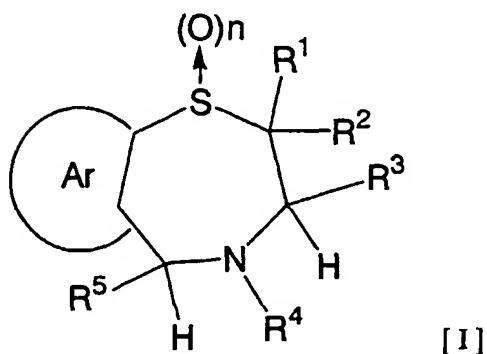
(57) Abstract: Compounds represented by the general formula [I]: [I] [wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen or C<sub>1-3</sub> alkyl; R<sup>3</sup> is hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl(except n-butyl); R<sup>4</sup> is hydrogen, hydroxyl, or C<sub>1-3</sub> alkyl; R<sup>5</sup> is a cyclic, saturated or unsaturated C<sub>3-6</sub> aliphatic group, or a linear or branched, saturated or unsaturated C<sub>1-9</sub> aliphatic group; Ar is a cyclic, saturated or unsaturated C<sub>3-9</sub> aliphatic group, or a linear or branched, saturated or unsaturated C<sub>1-9</sub> aliphatic group; and n is an integer of 0 to 2]. The compounds exhibit an activity of bringing about a high blood GLP-1 concentration and are therefore useful as diabetes remedies, preventives for chronic complications of diabetes, antiobestics, and so on.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基を； $R^3$ は水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $n$ -ブチル基は除く）を； $R^4$ は水素原子、水酸基、 $C_1-C_3$ アルキル基を； $R^5$ は環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を、 $Ar$ は環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を； $n$ は0-2の整数を示す。]で表される化合物に関する。  
この化合物は、高い血中GLP-1濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬等として有用である。

# 明 細 書

ベンゾチアゼピン誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明化合物のベンゾチアゼピン誘導体は、高い血中GLP-1濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬として有用である。

10

## 背 景 技 術

健常人の血糖値は、インスリンの作用により、一定にコントロールされている。糖尿病とは、このコントロールが効かなくなり慢性的に高血糖状態を呈すること及びそのことによって引き起こされる疾患をいう。

- 15 糖尿病治療の根本は高血糖状態の是正、すなわち血中グルコース濃度を正常値に戻すことにあるが、近年では特に、空腹時血糖に影響を与えることなく、食後の急激な血糖値の上昇を如何に抑えるかという点が治療上極めて重要であると認識されてきている。

- 現在、臨床現場において使用されている主な糖尿病治療薬は、各種インスリン製剤の他に大別して以下の三種類の治療薬が存在する。第1はスルホニルウレア剤に代表されるインスリン放出薬と呼ばれる薬剤群で、この薬剤は膵臓から直接インスリン分泌を促進し血糖値を下げるものである。第2は近年上市されたインスリン抵抗性改善剤と呼ばれるもので、この薬剤は直接インスリン放出を助長することなく、末梢組織での糖の取り込みを促進することにより血糖値を下げる薬剤である。第3の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、消化管における糖質の消化、吸収を遅延し、一時的な食後の血糖値の上昇を抑えることにより、血糖値の急激な上昇を制御する薬である。
- 20
- 25

一方、グルカゴン様ペプチド-1（以下、GLP-1という。）は、食事の刺

激等によって、小腸腸管上皮に存在する内分泌細胞であるL細胞から分泌されるホルモンであり、膵臓ランゲルハンス島に存在する $\beta$ 細胞に作用してインスリン分泌を促進することにより血糖を低下させることがわかっている（Eur. J. Clin. Invest、第22巻、第154頁、1992年）。GLP-1によるインスリン分泌作用は、血糖値に依存しており、正常血糖時ではGLP-1によるインスリン分泌は認められず、高血糖時にのみインスリン分泌の亢進が見られることが報告されている（Lancet、第2巻、第1300頁、1987年）。GLP-1はインスリン分泌を亢進するだけでなく、インスリンの生合成を高め（Endocrinology、第130巻、第159頁、1992年）、また、 $\beta$ 細胞の増殖を促す（Diabetologia、第42巻、第856頁、1999年）ことから、 $\beta$ 細胞の維持にとっても欠かすことの出来ない因子である。

一般のII型糖尿病患者へのGLP-1投与によって血中GLP-1濃度を高値に維持した結果、高血糖状態が有意に改善されることが示されており、医療現場においてもその糖尿病に対しての有効性が確認されている（Diabetologia、第36巻、第741頁、1994年又は同、第39巻、第1546頁、1996年）

さらには、GLP-1の作用点は $\beta$ 細胞だけにとどまらず、末梢組織において糖の利用を亢進することが認められ（Endocrinology、第135巻、第2070頁、1994年又はDiabetologia、第37巻、第1163頁、1994年）、また、GLP-1の脳室内投与により摂食抑制作用を示すとの報告がなされている（Digestion、第54巻、第392頁、1993年）。さらに、GLP-1投与により消化管運動抑制作用があることも報告されている（Dig. Dis. Sci.、第43巻、第1113頁、1998年）。

本発明の化合物と構造が最も近似する化合物は、特表平7-503724号公報（以下、引例Aという。）、特表平8-506376号公報（以下、引例Bという。）、特表平8-507049号公報（以下、引例Cという。）、特表平10-504035号公報（以下、引例Dという。）、特表平10-279568

号公報（以下、引例Eという。）、国際公開番号WO 00/61568号公報（  
以下、引例Fという。）、J. Lipid Res.、36、第1106頁、1  
995年（以下、引例Gという。）、J. Lipid Res.、36、第1  
098頁、1995年（以下、引例Hという。）、Drug Metab. D  
ispos.、27、第637頁、1999年（以下、引例Iという。）、C  
urr. Opin. Cardiovasc., Renal Invest Dr  
ugs、1、第276頁、1999年（以下、引例Jという。）、J. Lipi  
d Res.、40、第2158頁、1999年（以下、引例Kという。）、  
Anal. Biochem.、282、第94頁、2000年（以下、引例L  
という。）、国際公開番号WO 00/38725号公報（以下、引例Mという。  
）、国際公開番号WO 00/38726号公報（以下、引例Nという。）、国際  
公開番号WO 00/38727号公報（以下、引例Oという。）、国際公開番号  
WO 00/38728号公報（以下、引例Pという。）、国際公開番号WO 00  
/38729号公報（以下、引例Qという。）及び国際公開番号WO 00/55  
355号公報（以下、引例Rという。）に記載されている。

引例AからRには、1、4-ベンゾチアゼピン骨格を有している化合物が記載  
されている。

しかしながら、本発明の化合物は、1、4-ベンゾチアゼピン1、1-ジオキ  
シド骨格は引例AからRの化合物と共通するものの、該骨格上3位置換基部分が  
1置換化合物であり、直鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、2置換アルキル基を有する、具体的には  
例えばエチル基、ブチル基などの2置換を有する引例AからRの化合物とは、  
全く構造が異なる化合物である。

また、引例AからRの用途は、胆汁酸取込阻害作用に起因する血脂減少化合物  
であり、本発明とは、産業上の利用分野は同じであるが、本発明の用途とは異な  
る全く関連性のない用途である。また該特許に開示されている化合物が、糖尿病  
治療薬、糖尿病の慢性合併症の予防剤として有用であることは該特許明細中には  
開示されていない。

さらに、米国特許第3362962号公報（以下、引例Sという。）には、1  
、4-ベンゾチアゼピン骨格およびその酸化体、還元体具体的には1、4-ベン

ゾチアゼピン骨格の4、5-ジヒドロ体、4、5-ジヒドロ,N-酸化体および4、5-オキサジリジン体などの化合物などの骨格が記載されている。

しかしながら、本発明の化合物は、1、4-ベンゾチアゼピン骨格は引例Jの化合物と共通するものの、ベンゾチアゼピン骨格の4-ジヒドロ体、4-ジヒドロ,N-酸化体および4、5-オキサジリジン体は、本発明の範囲外で全く構造が異なる化合物である。また、引例Sの用途は、筋弛緩および抗痙攣活性を有する化合物で、産業上の利用分野は同じであるが、本発明の用途とは全く関連性のない用途である。また該特許に開示されている化合物が、糖尿病治療薬、糖尿病の慢性合併症の予防剤として有用であることは該特許明細中には開示されていない。

さらにまた、特開昭53-65895号公報（以下、引例Tという。）には、1、4-ベンゾチアゼピン骨格を含む3環縮合環、ピロール[1,2-d]-1、4-ベンゾチアゼピン骨格を有する化合物が記載されている。

しかしながら、引例Tは3環縮合環であり、本発明の範囲外で、全く構造が異なる化合物である。また、引例Tの用途は、自発運動抑制作用を有する化合物で、産業上の利用分野は同じであるが、本発明の用途とは全く関連性のない用途である。また該特許に開示されている化合物が、糖尿病治療薬、糖尿病の慢性合併症の予防剤として有用であることは該特許明細中には開示されていない。

また、米国特許第5276025号公報（以下、引例Uという。）には、1、4-ベンゾチアゼピン骨格を含むチエノ[3,2-f]-1、4-ベンゾチアゼピン骨格を有する化合物が記載されている。

しかしながら、引例Uは該骨格上5位置換基部分が、水素、直鎖状 $C_1-C_5$ アルキル基あるいは $C_3-C_7$ 環状アルキル基を有する化合物で、本発明の化合物が置換基を有してもよい芳香環あるいは複素環である点で、全く構造が異なる化合物である。眼圧上昇抑制および緑内障治療薬で、産業上の利用分野は同じであるが、本発明の用途とは全く関連性のない用途である。また該特許に開示されている化合物が、糖尿病治療薬、糖尿病の慢性合併症の予防剤として有用であることは該特許明細中には開示されていない。

現在では、糖尿病治療薬として、例えばスルホニルウレア剤、インスリン抵抗

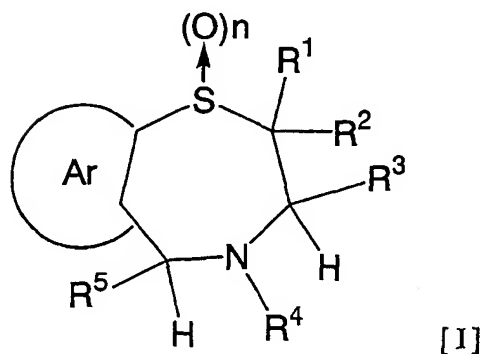
- 性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤等の薬剤が臨床で多く用いられているが、以下のような問題点が挙げられ、これらは十分な薬剤であるといえない。すなわち、スルホニルウレア剤は、効果の発現が遅くしかも作用持続時間が長いため、食後の高血糖時に合わせ作用を発現させるのが難しく、さらには空腹時の血糖を
- 5 降下させしばしば生命にかかわるような重篤な低血糖発作を引き起こす場合もある。インスリン抵抗性改善剤は、肝臓に対する副作用がしばしば問題となっており、厳密な管理下における慎重な使用が必要となっている。また浮腫等の副作用を引き起こす場合もある。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤には、膨満感や下痢などの副作用が問題となっている。
- 10 したがって、昨今の糖尿病患者の増加に伴い、現在、副作用がなく、血糖値に依存して血糖値を制御できる一層有益な糖尿病治療薬の開発が臨床の現場から求められている。

## 発 明 の 開 示

- 15 本発明の目的は、高い血中GLP-1濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬等を提供することである。

本発明者らは、血糖値に依存して血糖値を制御できる糖尿病治療薬、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬の創製を目的に鋭意研究を進めてきたところ、

- 20 一般式 [I]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基、 $R^3$ は水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $n$ -ブチル基は除く）、

$R^4$ は水素原子、水酸基、 $C_1-C_3$ アルキル基、

- $R^5$ は水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、N- (N-アロイルアミノ)  $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシ



カルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $N, N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、 $N, N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルチオカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有してしてもよい炭素芳香環基、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又は5若しくは6員の複素環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）、

Arは、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、 $N, N$ -ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、 $N, N$ -ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $N$ -アロイル基、 $N$ -（ $N$ -アロイルアミノ） $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アロイルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、 $N-C$

- $_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、  
 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N-  
 $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモ  
 5 イル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケ  
 ニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1$   
 $-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカル  
 ボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニ  
 ルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニ  
 ルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1$   
 10  $-C_6$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイ  
 ル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1$   
 $-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコ  
 キシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C_6$   
 $C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$   
 15 シクロアルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモ  
 イル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸  
 素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5  
 個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該置換基で置換されていてもよい、  
 直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコ  
 20 キシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_6$   
 $C_6$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルチオカルバモイル基からな  
 る群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素芳香環基、1ないし3環性の $C$   
 $_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又は5若しくは6員の複素環基、若しくは窒素原子、酸素  
 原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個  
 25 有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基（但し、5若しくは6員の複素環基を  
 除く。）、nは0-2の整数を示す。]で表される化合物が生体内において高い  
 血中GLP-1濃度を達成することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、ベンゾチアゼピン誘導体及びその用途に関するものであり、これら  
 の発明は、文献に未記載の新規なものである。

次に本明細書中に記載された各種記号及び用語について説明する。

$C_1-C_3$ アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基等が好ましい。

$C_1-C_6$ アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ  
5 ピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、  
ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基が挙げられ、中でもイソプロピル  
基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、ネオペンチル基、イソヘキシル基等が好  
ましい。

ハロゲン原子とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等  
10 が挙げられ、中でもフッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子等が好ましく、特にフッ  
素原子、塩素原子等がより好ましい。

環状の飽和又は不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基とは、炭素数3ないし9個よりなる  
環状のアルキル基又はアルケニル基等が挙げられ、中でも炭素数3ないし6個な  
る環状のアルキル基又はアルケニル基等が好ましく、特に炭素数3ないし6個な  
15 る環状のアルキル基等がより好ましい。

該環状のアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロ  
ペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロ  
ノニル基等が挙げられ、中でもシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペン  
チル基、シクロヘキシル基等が好ましい。

20 該環状のアルケニル基とは、例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、  
シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオク  
テニル基、シクロノネニル基等が挙げられ、中でもシクロプロペニル基、シクロ  
ブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が好ましい。

アラルキル基とは、炭素数7~15個よりなるアラルキル基を意味し、具体的  
25 には例えばベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロ  
ピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 $\alpha$ -メチル(1-ナ  
フチル)メチル基、 $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(1-ナ  
フチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基  
等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、中でもベンジル基、1-ナフチルメチル

基、2-ナフチルメチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

N-アラルキルアミノ基とは、アミノ基に上記のアラルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-ベンジルアミノ基、N-( $\alpha$ -メチルベンジル)アミノ基、N-フェネチルアミノ基、N-(3-フェニルプロピル)アミノ基、N-(1-ナフチルメチル)アミノ基、N-(2-ナフチルメチル)アミノ基、N-[ $\alpha$ -メチル(1-ナフチル)メチル]アミノ基、N-[ $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メチル]アミノ基、N-[ $\alpha$ -エチル(1-ナフチル)メチル]アミノ基、N-[ $\alpha$ -エチル(2-ナフチル)メチル]アミノ基、ジフェニルメチルアミノ基、N-(ジナフチルメチル)アミノ基等が挙げられ、中でもN-ベンジルアミノ基、N-( $\alpha$ -メチルベンジル)アミノ基、N-フェネチルアミノ基等が好ましい。

N, N-ジ-アラルキルアミノ基とは、アミノ基に上記のアラルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジベンジルアミノ基、N, N-ジ( $\alpha$ -メチルベンジル)アミノ基、N, N-ジフェネチルアミノ基、N, N-ジ(3-フェニルプロピル)アミノ基、N, N-ジ(1-ナフチルメチル)アミノ基、N, N-ジ(2-ナフチルメチル)アミノ基、N, N-ジ[ $\alpha$ -メチル(1-ナフチル)メチル]アミノ基、N, N-ジ[ $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メチル]アミノ基、N-ベンジル-N-( $\alpha$ -メチルベンジル)アミノ基、N-ベンジル-N-フェネチルアミノ基、N-ベンジル-N-(3-フェニルプロピル)アミノ基等が挙げられ、中でもN, N-ジベンジルアミノ基、N, N-ジ( $\alpha$ -メチルベンジル)アミノ基、N, N-ジフェネチルアミノ基等が好ましい。

アラルキルオキシ基とは、酸素原子に上記のアラルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばベンジルオキシ基、 $\alpha$ -メチルベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロポキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、 $\alpha$ -メチル(1-ナフチル)メトキシ基、 $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メトキシ基、 $\alpha$ -エチル(1-ナフチル)メトキシ基、 $\alpha$ -エチル(2-ナフチル)メトキシ基、ジフェニルメトキシ基、ジナフチルメトキシ基等が挙げられ、中でもベンジルオキシ基、 $\alpha$ -メチルベンジルオキシ基、フェネチルオ

キシ基等が好ましい。

アラルキルカルボニル基とは、カルボニル基に上記のアラルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばベンジルカルボニル基、 $\alpha$ -メチルベンジルカルボニル基、フェネチルカルボニル基、3-フェニルプロピルカルボニル基、1-  
5 ナフチルメチルカルボニル基、2-ナフチルメチルカルボニル基、 $\alpha$ -メチル（1-ナフチル）メチルカルボニル基、 $\alpha$ -メチル（2-ナフチル）メチルカルボニル基、 $\alpha$ -エチル（1-ナフチル）メチルカルボニル基、 $\alpha$ -エチル（2-ナフチル）メチルカルボニル基、ジフェニルメチルカルボニル基、ジナフチルメチルカルボニル基等が挙げられ、中でもベンジルカルボニル基、 $\alpha$ -メチルベンジ  
10 ルカルボニル基、フェネチルカルボニル基等が好ましい。

N-アラルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記のアラルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-ベンジルカルバモイル基、N-（ $\alpha$ -メチルベンジル）カルバモイル基、N-フェネチルカルバモイル基、N-（3-フェニルプロピル）カルバモイル基、N-（1-ナフチルメチル）カルバモイ  
15 ル基、N-（2-ナフチルメチル）カルバモイル基、N-（ $\alpha$ -メチル（1-ナフチル）メチル）カルバモイル基、N-（ $\alpha$ -メチル（2-ナフチル）メチル）カルバモイル基、N-（ $\alpha$ -エチル（1-ナフチル）メチル）カルバモイル基、N-（ $\alpha$ -エチル（2-ナフチル）メチル）カルバモイル基、N-（ジフェニルメチル）カルバモイル基、N-（ジナフチルメチル）カルバモイル基等が挙げら  
20 れ、特に例えばN-ベンジルカルバモイル基、N-（ $\alpha$ -メチルベンジル）カルバモイル基、N-フェネチルカルバモイル基等が好ましい。

アリール基としては、炭素数6ないし15個よりなるアリール基を意味し、例えばナフチル基、フェニル基等が挙げられ、中でもフェニル基等が好ましい。

N-アリールアミノ基とは、アミノ基に上記のアリール基が置換した基を意味  
25 し、具体的には例えばN-フェニルアミノ基、N-（1-ナフチル）アミノ基、N-（2-ナフチル）アミノ基等が挙げられ、中でもN-フェニルアミノ基等が好ましい。

N, N-ジアリールアミノ基とは、アミノ基に上記のアリール基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジフェニルアミノ基、N, N-ジ（1-

ナフチル) アミノ基、N, N-ジ(2-ナフチル) アミノ基、N-フェニル-N-(1-ナフチル) アミノ基、N-フェニル-N-(2-ナフチル) アミノ基、N-(1-ナフチル)-N-(2-ナフチル) アミノ基等が挙げられ、中でもN, N-ジフェニルアミノ基、N, N-ジ(1-ナフチル) アミノ基、N, N-ジ(2-ナフチル) アミノ基等が好ましい。

アリールオキシ基とは、酸素原子に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられ、中でもフェノキシ基等が好ましい。

アリールスルホニル基とは、スルホニル基に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基等が挙げられ、中でもフェニルスルホニル基等が好ましい。

アリールスルホニルオキシ基とは、スルホニルオキシ基に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルホニルオキシ基、ナフチルスルホニルオキシ基等が挙げられ、中でもフェニルスルホニルオキシ基等が好ましい。

N-アリールスルホニルアミノ基とは、アミノ基に上記のアリールスルホニル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-フェニルスルホニルアミノ基、N-(1-ナフチルスルホニル) アミノ基、N-(2-ナフチルスルホニル) アミノ基等が挙げられ、中でもN-フェニルスルホニルアミノ基、N-(2-ナフチルスルホニル) アミノ基等が好ましい。

N-アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記のアリールスルホニルアミノ基を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-フェニルスルホニルアミノメチルアミノ基、N-(1-フェニルスルホニルアミノエチル) アミノ基、N-(2-フェニルスルホニルアミノエチル) アミノ基、N-ナフチルスルホニルアミノメチルアミノ基、N-(1-ナフチルスルホニルアミノエチル) アミノ基、N-(2-ナフチルスルホニルアミノエチル) アミノ基等が挙げられ、中でもN-フェニルスルホニルアミノメチルアミノ基、N-(2-フェニルスルホニルアミノエチル) アミノ基等が好ましい。

N-アリールスルホニルアミノ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記のアリールスルホニルアミノ基を有する  $C_1-C_6$  アルキル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-フェニルスルホニルアミノメチルカルバモイル基、N-(1-フェニルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基、N-(2-フェニルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基、N-ナフチルスルホニルアミノメチルカルバモイル基、N-(1-ナフチルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基、N-(2-ナフチルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基等が挙げられ、中でもN-フェニルスルホニルアミノメチルカルバモイル基、N-(2-フェニルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基、N-(2-ナフチルスルホニルアミノエチル)カルバモイル基等が好ましい。

N-アリールスルホニルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基とは、N-アリールスルホニルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基とは、上記のN-アリールスルホニルアミノ基が  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基に置換した基を意味し、具体的には例えばN-フェニルスルホニルアミノメトキシカルボニル基、N-ナフチルスルホニルアミノメトキシカルボニル基、1-(N-フェニルスルホニルアミノ)エトキシカルボニル基、2-(N-フェニルスルホニルアミノ)エトキシカルボニル基等が挙げられ、中でもN-フェニルスルホニルアミノメトキシカルボニル基、N-ナフチルスルホニルアミノメトキシカルボニル基等が好ましい。

アリールスルファモイル基とは、スルファモイル基に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルファモイル基、ナフチルスルファモイル基等が挙げられ、中でもフェニルスルファモイル基等が好ましい。

アリールスルファモイルオキシ基とは、スルファモイルオキシ基に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルファモイルオキシ基、ナフチルスルファモイルオキシ基等が挙げられ、中でもフェニルスルファモイルオキシ基等が好ましい。

アリールスルファモイル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基とは、上記のアリールスルファモイルが  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基に置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルファモイルメチルカルバモイル基、ナフチルス

ルファモイルメチルカルバモイル基等が挙げられ、中でもフェニルスルファモイルメチルカルバモイル基等が好ましい。

アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基とは、上記のアリールスルファモイルが $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基に置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルスルファモイルメトキシカルボニル基、ナフチルスルファモイルメトキシカルボニル基等が挙げられ、中でもフェニルスルファモイルメトキシカルボニル基等が好ましい。

N-アリールカルバモイル基とは、上記のアリール基がカルバモイル基にN-置換した基を意味し、具体的には例えばフェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基等が挙げられ、中でもフェニルカルバモイル基等が好ましい。

アロイル基とは、カルボニル基に上記のアリール基が置換した基を意味し、具体的には例えばベンゾイル基、ナフチルカルボニル基等が挙げられ、中でもベンゾイル基等が好ましい。

アロキシ基とは、上記のアロイル基が酸素原子に置換した基を意味し、具体的には例えばベンゾイルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基等が挙げられ、中でもベンゾイルオキシ基等が好ましい。

N-アロイル基とは、上記のアロイル基が窒素原子に置換した基を意味し、具体的には例えばベンゾイルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でもベンゾイルアミノ基等が好ましい。

N-(N-アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記のN-アロイルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-(N-ベンゾイルアミノメチル)カルバモイル基、N-(1-(N-ベンゾイルアミノ)エチル)カルバモイル基、N-(2-(N-ベンゾイル)アミノエチル)カルバモイル基、N-(N-ナフチルカルボニルアミノメチル)カルバモイル基、N-(1-(N-ナフチルカルボニルアミノ)エチル)カルバモイル基、N-(2-(N-ナフチルカルボニルアミノ)エチル)カルバモイル基等が挙げられ、中でもN-(N-ベンゾイルアミノメチル)カルバモイル基、N-(2-(N-ベンゾイルアミノ)エチル)カルバモイル基等が好ましい。



N-アロイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、オキシカルボニル基に上記のN-アロイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-ベンゾイルアミノメトキシカルボニル基、1-(N-ベンゾイルアミノ)エトキシカルボニル基、2-(N-ベンゾイルアミノ)エトキシカルボニル基、N-ナフチルカルボニルアミノメトキシカルボニル基、1-(N-ナフチルカルボニルアミノ)エトキシカルボニル基、2-(N-ナフチルカルボニルアミノ)エトキシカルボニル基等が挙げられ、中でもN-ベンゾイルアミノメトキシカルボニル基、2-(N-ベンゾイルアミノ)エトキシカルボニル基等が好ましい。

10 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基とは、カルボニル基に炭素数1ないし5個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でもアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が好ましい。

15 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ基とは、水酸基に上記のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基が置換した基を意味し、具体的には例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等が挙げられ、中でもアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が好ましい。

20 N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基とは、アミノ基に上記のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基、N-イソブチリルアミノ基、N-バレリルアミノ基、N-イソバレリルアミノ基、N-ピバロイルアミノ基、N-ペンタノイルアミノ基等が挙げられ、中でもN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ピバロイルアミノ基等が好ましい。

N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基とは、アミノ基に上記のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジアセチルアミノ基、N, N-ジプロピオニルアミノ基、N, N-ジブチリルアミノ基、

N, N-ジイソブチリルアミノ基、N, N-ジバレリルアミノ基、N, N-ジイソバレリルアミノ基、N, N-ジピバロイルアミノ基、N, N-ジペンタノイルアミノ基、N-アセチル-N-プロピオニルアミノ基、N-アセチル-N-ブチリルアミノ基、N-アセチル-N-ピバロイルアミノ基等が挙げられ、中でもN  
5 , N-ジアセチルアミノ基、N, N-ジプロピオニルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジピバロイルアミノ基等が好ましい。

N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、アミノ基に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-メチルアミノ基、N-  
10 エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-sec-ブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ネオペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基、N-イソヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でもN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルア  
15 ミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基等が好ましい。

N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基とは、アミノ基に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N,  
20 N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基等が挙げられ、中でもN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、  
25 N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基等が好ましい。

N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数1ない

し10個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-sec-ブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ネオペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基、N-イソヘキシルカルバモイル基、N-オクチルカルバモイル基、N-デシルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-sec-ブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-オクチルカルバモイル基、N-デシルカルバモイル基等が好ましい。

N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数1ないし10個よりなるアルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-tert-ブチル-N-メチルカルバモイル基、N-エチル-N-イソプロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-エチル-N-イソプロピルカルバモイル基等が好ましい。

N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数2ないし6個よりなるアルケニル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-ビニルカルバモイル基、N-アリルカルバモイル基、N-(1-プロペニル)カルバモイル基、N-イソプロペニルカルバモイル基、N-(2-ブテニル)カルバモイル基、N-イソブテニルカルバモイル基、N-(2-ペンテニル)カル

バモイル基、N-(2-ヘキセニル)カルバモイル基、N-(2-ヘプテニル)カルバモイル基、N-(2-オクテニル)カルバモイル基等が挙げられ、中でもN-ビニルカルバモイル基、N-アリルカルバモイル基、N-(1-プロペニル)カルバモイル基等が好ましい。

- 5 N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数2ないし6個よりなるアルケニル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジビニルカルバモイル基、N, N-ジアリルカルバモイル基、N, N-ジ(1-プロペニル)カルバモイル基、N, N-ジイソプロペニルカルバモイル基、N-アリル-N-ビニルカルバモイル基、N-アリル-N-イソブテニルカルバモイル基、N-アリル-N-(2-ペンテニル)カルバモイル基、N-アリル-N-(2-ヘキセニル)カルバモイル基、N-アリル-N-(2-ヘプテニル)カルバモイル基、N-アリル-N-(2-オクテニル)カルバモイル基等が挙げられ、中でもN-アリル-N-ビニルカルバモイル基、N, N-ジアリルカルバモイル基、N-アリル-N-(1-プロペニル)カルバモイル基等が好ましい。
- 10
- 15

- N-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数1ないし10個よりなるアミノアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-アミノメチルカルバモイル基、N-アミノエチルカルバモイル基、N-アミノプロピルカルバモイル基、N-アミノメチルエチルカルバモイル基、N-アミノブチルカルバモイル基、N-アミノプロピルカルバモイル基、N-アミノペンチルカルバモイル基、N-アミノヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-アミノメチルカルバモイル基、N-アミノエチルカルバモイル基、N-アミノプロピルカルバモイル基、N-アミノメチルエチルカルバモイル基等が好ましい。
- 20

- 25 N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基に炭素数1ないし10個よりなるアルコキシ基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-メトキシメチルカルバモイル基、N-メトキシエチルカルバモイル基、N-メトキシプロピルカルバモイル基、N-メトキシブチルカルバモイル基、N-エトキシペンチルカルバモイル基

、N-ブトキシヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メトキシメチルカルバモイル基、N-メトキシエチルカルバモイル基、N-メトキシプロピルカルバモイル基、N-メトキシブチルカルバモイル基等が好ましい。

- N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、
- 5 上記のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基に炭素数1ないし6個よりなるアルコキシカルボニル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-メトキシカルボニルメチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルエチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルプロピルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルブチルカルバモイル基、N-エトキシカルボニルペンチルカルバモイル基、N-ブトキシカルボニルヘキシルカルバモイル基、N-tert-ブトキシカルボニルエチルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メトキシカルボニルメチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルエチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルプロピルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルブチルカルバモイル基、N-tert-ブトキシカルボニルエチルカルバモイル基等が好ましい。
- 10 N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基とは、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基に炭素数1ないし6個よりなるアルコキシカルボニルアミノ基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-メトキシカルボニルアミノメチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノエチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノプロピルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノブチルカルバモイル基、N-エトキシカルボニルアミノペンチルカルバモイル基、N-ブトキシカルボニルアミノヘキシルカルバモイル基、N-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メトキシカルボニルアミノメチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノエチルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノプロピルカルバモイル基、N-メトキシカルボニルアミノブチルカルバモイル基、N-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルカルバモイル基等が好ましい。
- 15
- 20
- 25

N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基とは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基に炭素数1ないし6個よりなるアルコキ

シカルボニルアミノ基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-メトキシカルボニルアミノメトキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノエトキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノプロポキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノブトキシカルボニル基、N-エトキシカルボニルアミノペンチルオキシカルボニル基、N-ブトキシカルボニルアミノヘキシルオキシカルボニル基、N-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシカルボニル基等が挙げられ、中でもN-メトキシカルボニルアミノメトキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノエトキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノプロポキシカルボニル基、N-メトキシカルボニルアミノブトキシカルボニル基、N-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシカルボニル基等が好ましい。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基とは、硫黄原子に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基等が挙げられ、中でもメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等が好ましい。

N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基とは、スルファモイル基に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-メチルスルファモイル基、N-エチルスルファモイル基、N-プロピルスルファモイル基、N-イソプロピルスルファモイル基、N-ブチルスルファモイル基、N-イソブチルスルファモイル基、N-sec-ブチルスルファモイル基、N-tert-ブチルスルファモイル基、N-ペンチルスルファモイル基、N-ネオペンチルスルファモイル基、N-ヘキシルスルファモイル基、N-イソヘキシルスルファモイル基等が挙げられ、中でもN-メチルスルファモイル基、N-エチルスルファモイル基、N-イソプロピルスルファモイル基、N-tert-ブチルスルファモイル基等が好ましい。

N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基とは、スルファモイル基に

炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジメチルスルファモイル基、N, N-ジエチルスルファモイル基、N, N-ジプロピルスルファモイル基、N, N-ジイソプロピルスルファモイル基、N, N-ジブチルスルファモイル基、N, N-ジtert-ブチルスルファモイル基、N, N-ジペンチルスルファモイル基、N, N-ジヘキシルスルファモイル基、N-エチル-N-メチルスルファモイル基、N-イソプロピル-N-メチルスルファモイル基、N-tert-ブチル-N-メチルスルファモイル基、N-エチル-N-イソプロピルスルファモイル基等が挙げられ、中でもN, N-ジメチルスルファモイル基、N, N-ジエチルスルファモイル基、N, N-ジイソプロピルスルファモイル基、N, N-ジブチルスルファモイル基、N, N-ジtert-ブチルスルファモイル基、N-エチル-N-メチルスルファモイル基、N-イソプロピル-N-メチルスルファモイル基、N-エチル-N-イソプロピルスルファモイル基等が好ましい。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基とは、スルフィニル基に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、イソヘキシルスルフィニル基等が挙げられ、中でもメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基等が好ましい。

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基とは、スルホニル基に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、イソヘキシルスルホニル基等が挙げられ、中でもメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が好ましい。

ル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が好ましい。

$C_1-C_6$ アルコキシ基とは、酸素原子に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、  
5 *tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が好ましい。

$C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基に炭素数1ないし5個よりなるアルコキシ基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル基、  
10 エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基に炭素数1ないし6個よりなるアミノアルコキシ基が置換した基を意味し、具体的には例えばアミノメトキシカルボニル基、アミノエトキシカルボニル基、アミノプロポキシカルボニル基、2-アミノ-2-メチルプロポキシカルボニル基、2-アミノメチルエトキシカルボニル基、アミノブトキシカルボニル基、2-アミノプロポキシカルボニル基、アミノペンチルオキシカルボニル基、アミノヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でもアミノメトキシカルボニル基、アミノエトキシカルボニル基、アミノプロポキシカルボニル基、2-アミノメチルエトキシカルボニル基、2-アミノ-2-メチルプロポキシカルボニル基等が好ましい。  
20  
25

$N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基とは、アミノ基に炭素数3ないし6個なる環状のアルキル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-シクロプロピルアミノ基、N-シクロブチルアミノ基、N-シクロペンチルアミノ基、N-シクロヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でもN-シクロプロピルアミノ基



、 N-シクロペンチルアミノ基、 N-シクロヘキシルアミノ基等が好ましい。

N, N-ジ- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基とは、アミノ基に炭素数3ないし6個なる環状のアルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジシクロプロピルアミノ基、N, N-ジシクロブチルアミノ基、N, N-ジシクロペンチルアミノ基、N, N-ジシクロヘキシルアミノ基、N-シクロブチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-シクロペンチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルアミノ基等が挙げられ、中でもN, N-ジシクロプロピルアミノ基、N, N-ジシクロブチルアミノ基、N, N-ジシクロペンチルアミノ基等が好ましい。

10 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基とは、酸素原子に炭素数3ないし6個なる環状のアルキル基が置換した基を意味し、例えばN-シクロプロポキシ基、N-シクロブトキシ基、N-シクロペンチルオキシ基、N-シクロヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でもN-シクロプロポキシ基、N-シクロペンチルオキシ基、N-シクロヘキシルオキシ基等が好ましい。

15 N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数3ないし6個なる環状のアルキル基が置換した基を意味し、例えばN-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロブチルカルバモイル基、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基等が好ましい。

20 N, N-ジ- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数3ないし6個なる環状のアルキル基が二置換した基を意味し、具体的には例えばN, N-ジシクロプロピルカルバモイル基、N, N-ジシクロブチルカルバモイル基、N, N-ジシクロペンチルカルバモイル基、N, N-ジシクロヘキシルカルバモイル基、N-シクロブチル-N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロペンチル-N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN, N-ジシクロプロピルカルバモイル基、N, N-ジシクロブチルカルバモイル基、N, N-ジシクロペンチルカルバモイル基等が好ましい。

5 又は6員の複素環基とは、例えばイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジ  
アゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラ  
ジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロ  
5 リル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾ  
リニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペ  
ラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基等  
が挙げられ、中でもイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、  
オキサゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピラジ  
10 ニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニ  
ル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基、モルホリノ基等が好ましい。

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当  
たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基とは、例えばアクリジニ  
ル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、イ  
15 ンドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル  
基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニ  
ル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジ  
ベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基  
、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フトラジニル基  
20 、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基  
、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、メチレンジ  
オキシフェニル基等が挙げられ、中でもエチレンジオキシフェニル基、ジベンゾ  
フラニル基、ジベンゾチオフェニル基、メチレンジオキシフェニル基等が好まし  
い。

25 直鎖若しくは分枝鎖の飽和又は不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基とは、炭素数1ない  
し9個よりなる直鎖状又は分枝状のアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基  
が挙げられ、中でも炭素数1ないし6個なる直鎖状又は分枝状のアルキル基、ア  
ルケニル基又はアルキニル基が好ましい。

該アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基

、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が好ましい。

- 5     該アルケニル基とは、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、イソブテニル基、2-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、2-オクテニル基等が挙げられ、中でもビニル基、アリル基、1-プロペニル基等が好ましい。

- 該アルキニル基とは、例えばエチニル基、1-プロピニル基、1-ブテニル基  
10   、1-ペンテニル基、1-ヘキシニル基、1-ヘプチニル基、1-オクチニル基等が挙げられ、中でもエチニル基、1-プロピニル基等が好ましい。

- $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に炭素数1ないし10個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、  
15   N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-sec-ブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ネオペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基、N-イソヘキシルカルバモイル基、N-オクチルカルバモイル基、N-デシルカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メチル  
20   カルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-sec-ブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-オクチルカルバモイル基、N-デシルカルバモイル基等が好ましい。

- $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基とは、チオカルバモイル基に炭素  
25   数1ないし10個よりなるアルキル基がN-置換した基を意味し、具体的には例えばN-メチルチオカルバモイル基、N-エチルチオカルバモイル基、N-プロピルチオカルバモイル基、N-イソプロピルチオカルバモイル基、N-ブチルチオカルバモイル基、N-イソブチルチオカルバモイル基、N-sec-ブチルチオカルバモイル基、N-tert-ブチルチオカルバモイル基、N-ペンチルチ

オカルバモイル基、N-ネオペンチルチオカルバモイル基、N-ヘキシルチオカルバモイル基、N-イソヘキシルチオカルバモイル基、N-オクチルチオカルバモイル基、N-デシルチオカルバモイル基等が挙げられ、中でもN-メチルチオカルバモイル基、N-エチルチオカルバモイル基、N-プロピルチオカルバモイル基、N-イソプロピルチオカルバモイル基、N-イソブチルチオカルバモイル基、N-sec-ブチルチオカルバモイル基、N-tert-ブチルチオカルバモイル基、N-オクチルチオカルバモイル基、N-デシルチオカルバモイル基等が好ましい。

1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基とは、上記のアリール基を除く、例えばアセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基、フェナンスリル基等が挙げられ、中でもアンスリル基、フェナンスリル基等が好ましい。

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の縮合複素芳香環基（但し、5若しくは6員の複素環基を除く。）とは、例えばアクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クマロニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリジニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基等が挙げられ、中でもエチレンジオキシフェニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、メチレンジオキシフェニル基等が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、例えば水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基を示し、中でも水素原子が好適である。

$R^3$ は、例えば水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基（但し、n-ブチル基は除く）を示し、中でも $C_2-C_6$ アルキル基（但し、n-ブチル基は除く）が好適であり

、特に例えば $C_3-C_5$ の分岐したアルキル基が好適である。

$R^4$ は、例えば水素原子、水酸基、 $C_1-C_3$ アルキル基を示し、中でも水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基が好適であり、特に例えば水素原子が好適である。

$R^5$ は、例えば水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、N-(N-アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファ

- モイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該置換基で置換されていて
- もよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルチオカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有してしてもよい炭素芳香環基、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又は5若しくは6員の複素環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）
- を示し、中でも炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $N$ -アロイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、 $N-C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバ

- モイル基、N, N-ジ- C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性のC<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）が、アクリジニル基、イソキ

ノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル  
 基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサ  
 リニル基、キノリル基、クロマニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、フェ  
 ナンスリジニル基、フェナンスロリジニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオ  
 5 フェニル基、チオナフテニル基、ナフチジニル基、フェナジニル基、フェナキサ  
 ジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基  
 、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ  
 トリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくはメチレ  
 ンジオキシフェニル基が好適であり、特に炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチ  
 10 ル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、ア  
 ジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハ  
 ロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキ  
 ルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリー  
 ル基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基  
 15 、アリールスルファモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノ  
 イルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバ  
 モイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アル  
 ケニルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N-  
 20 アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキ  
 ルカルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、  
 N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、イ  
 25 ソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チエニ  
 ル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基  
 、テトラヒドロフラニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基  
 、エチレンジオキシフェニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル  
 基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベ



ンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、  
 5 チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）が、イソキノリル基、イソインドリル基、エチレンジオキシフェニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ジベンゾフラニル基、ジ  
 10 ベンゾチオフェニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくはメチレンジオキシフェニル基がより好適である。

Arは、例えば水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル  
 15 ル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールス  
 20 ルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基  
 25 、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、N-（N-アロイルアミノ） $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミ

ノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ - $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルチオカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素芳香環基、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又は5若しくは6員の複素環基、若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基（但し、5若しくは6員の複素環基を除く。）を示し、中でも炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、アラ

ルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、

5 、アリールスルファモイル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、 $C_2-C_6$  アルカノイル基、 $C_2-C_6$  アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$  アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$  アルケニルカルバモイル基、N-アミノ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$  アルコキシ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$  アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、アミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$  シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$  シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$  シクロアルキルカルバモイル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ

20 基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、

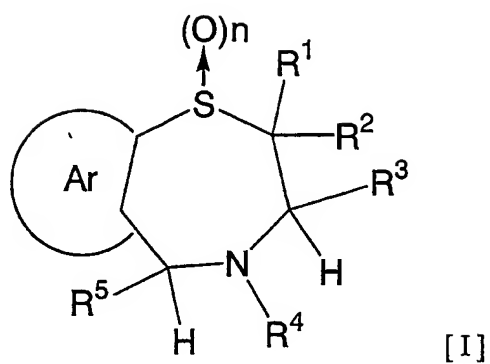
25

ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の縮合複素芳香環基（5若しくは6員の複素環基を除く。）が、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリジニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、チオナフテニル基、ナフチジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくはメチレンジオキシフェニル基が好適であり、特に炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、アリールスルファモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$

- アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、エチレンジオキシフェニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）が、イソキノリル基、イソインドリル基、エチレンジオキシフェニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくはメチレンジオキシフェニル基がより好適である。

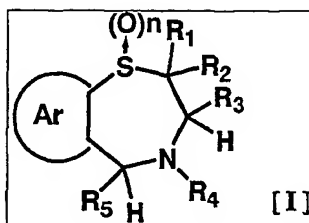
$n$ は、0-2の整数を示し、中でも0又は2が好適であり、特に、2がより好適である。

本発明の一般式[I]



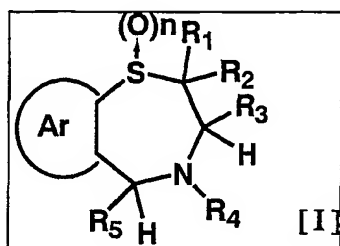
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びArは前記の意味を有する。]で表される化合物の代表例を表1から表15に示す。

表 1



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1001	Ph	H	H	H	H	Ph	0
1002	Ph	H	H	Me	H	Ph	0
1003	Ph	H	H	Me	H	Ph	2
1004	Ph	H	H	Et	H	Ph	0
1005	Ph	H	H	n-Pr	H	Ph	0
1006	Ph	i-Pr	H	H	H	Ph	0
1007	Ph	i-Pr	H	H	H	Ph	2
1008	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Pyridyl	0
1009	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Pyridyl	2
1010	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Pyridyl	0
1011	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Pyridyl	2
1012	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Pyridyl	0
1013	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Thienyl	0
1014	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Furyl	0
1015	Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1016	Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1017	Ph	H	H	i-Pr	Me	Ph	0
1018	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me-Ph	2
1019	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-Ph	2
1020	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Me-Ph	2

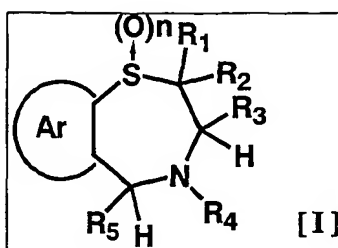
表 2



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1021	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	2
1022	Ph	H	H	i-Pr	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph	2
1023	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Ph-Ph	2
1024	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Ph-Ph	2
1025	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Ph-Ph	2
1026	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1027	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-Ph	2
1028	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Cl-Ph	2
1029	Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-Ph	2
1030	Ph	H	H	i-Pr	H	4-F-Ph	2
1031	Ph	H	H	i-Pr	H	4-OH-Ph	0
1032	Ph	H	H	i-Pr	H	4-OH-Ph	2
1033	Ph	H	H	i-Pr	H	3-OH-Ph	2
1034	Ph	H	H	i-Pr	H	2-OH-Ph	2
1035	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	2
1036	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeO-Ph	2
1037	Ph	H	H	i-Pr	H	2-MeO-Ph	2
1038	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhO-Ph	2
1039	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCOO-Ph	2
1040	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	0

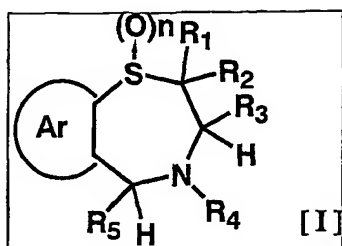


表 3



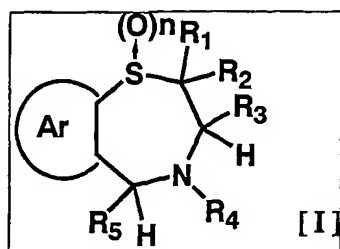
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1041	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	1
1042	Ph	H	H	i-Pr	OH	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	1
1043	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1044	Ph	H	H	i-Pr	H	3-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1045	Ph	H	H	i-Pr	H	2-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1046	Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-Ph	2
1047	Ph	H	H	i-Pr	H	4-(3-Me,3-OH)butoxy-Ph	0
1048	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1049	Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1050	Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	0
1051	Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1052	Ph	H	H	i-Pr	H	3-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1053	Ph	H	H	i-Pr	H	2-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1054	Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-PrNHCOCH(Me)O-Ph	2
1055	Ph	H	H	i-Pr	H	4-i-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1056	Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-BuNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1057	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1058	Ph	H	H	i-Pr	H	4-t-BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1059	Ph	H	H	i-Pr	H	4-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1060	Ph	H	H	i-Pr	H	4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	2

表 4



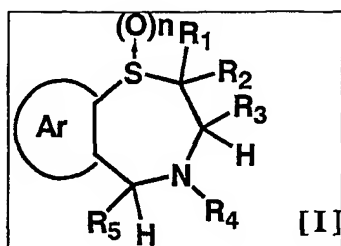
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1061	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1062	Ph	H	H	i-Pr	H	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1063	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1064	Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1065	Ph	H	H	i-Pr	H	4-i-PrOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1066	Ph	H	H	i-Pr	H	4-HO(Me)CH-Ph	2
1067	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO(Me)CH-Ph	2
1068	Ph	H	H	i-Pr	H	4-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -Ph	2
1069	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeNHCH <sub>2</sub> -Ph	2
1070	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -Ph	2
1071	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeSO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -Ph	2
1072	Ph	H	H	i-Pr	H	4-HO <sub>2</sub> C-Ph	2
1073	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO <sub>2</sub> C-Ph	2
1074	Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph	2
1075	Ph	H	H	i-Pr	H	4-H <sub>2</sub> NOC-Ph	2
1076	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeNHOC-Ph	2
1077	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> NOC-Ph	2
1078	Ph	H	H	i-Pr	H	4-NH <sub>2</sub> -Ph	2
1079	Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeHN-Ph	2
1080	Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	2

表 5



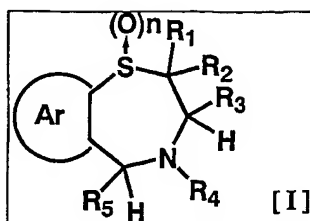
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1081	Ph	H	H	i-Pr	H	MeCONH-Ph	2
1082	Ph	H	H	i-Pr	H	PhCONH-Ph	2
1083	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Me-3-Me-Ph	2
1084	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Me-4-Me-Ph	2
1085	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Me-5-Me-Ph	2
1086	Ph	H	H	i-Pr	H	2-Me-6-Me-Ph	2
1087	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Me-Ph	2
1088	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-5-Me-Ph	2
1089	Ph	H	H	i-Pr	H	2,4,6-triMe-Ph	2
1090	Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Me-Ph	2
1091	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Me-Ph	2
1092	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-F-Ph	2
1093	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Cl-Ph	2
1094	Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-F-Ph	2
1095	Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Cl-Ph	2
1096	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Cl-Ph	2
1097	Ph	H	H	i-Pr	H	3-OH-4-Me-Ph	2
1098	Ph	H	H	i-Pr	H	3-PhCH <sub>2</sub> O-4-Me-Ph	2
1099	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeO-4-Me-Ph	2
1100	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-MeO-Ph	2

表 6



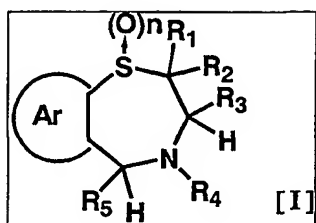
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1101	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Vinyl-4-MeO-Ph	2
1102	Ph	H	H	i-Pr	H	3-i-PrO-4-Me-Ph	2
1103	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeO-4-MeO-Ph	2
1104	Ph	H	H	i-Pr	H	3,4-Methylenedioxy-Ph	2
1105	Ph	H	H	i-Pr	H	3,4-Ethylenedioxy-Ph	2
1106	Ph	H	H	i-Pr	H	3-OH-4-MeO-Ph	2
1107	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-OH-Ph	0
1108	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-OH-Ph	2
1109	Ph	H	H	i-Pr	H	2-OH-5-I-Ph	2
1110	Ph	H	H	i-Pr	H	2-I-5-OH-Ph	2
1111	Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-MeO-Ph	2
1112	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-MeO-Ph	2
1113	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Br-4-MeO-Ph	2
1114	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeO-Ph	0
1115	Ph	H	H	i-Pr	Me	3-I-4-MeO-Ph	0
1116	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeO-Ph	2
1117	Ph	H	H	i-Pr	H	2-I-5-MeO-Ph	2
1118	Ph	H	H	i-Pr	H	2-MeO-5-I-Ph	2
1119	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-EtO-Ph	2
1120	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-i-PrO-Ph	2

表 7



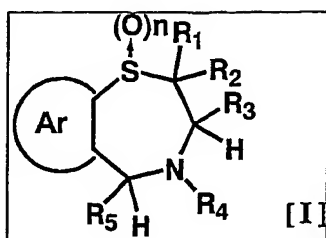
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1121	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-PrO-Ph	2
1122	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-BuO-Ph	2
1123	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-(2-Me)PrO-Ph	2
1124	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1125	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Br-4-PhC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-Ph	2
1126	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-PhC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-Ph	2
1127	Ph	H	H	i-Pr	H	3-Phenyl-4-MeO-Ph	2
1128	Ph	H	H	i-Pr	H	3-(2-Pyridyl)-4-MeO-Ph	2
1129	Ph	H	H	i-Pr	H	3-(3-Pyridyl)-4-MeO-Ph	2
1130	Ph	H	H	i-Pr	H	3-(4-Pyridyl)-4-MeO-Ph	2
1131	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CO <sub>2</sub> Me-4-MeO-Ph	2
1132	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1133	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONHMe-4-MeO-Ph	2
1134	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONMe <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1135	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONHCH <sub>2</sub> Ph-4-MeO-Ph	2
1136	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CODihydroindoly-4-MeO-Ph	2
1137	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCOO-Ph	2
1138	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-(4-N <sub>3</sub> -PhCOO)-Ph	0
1139	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-(4-N <sub>3</sub> -PhCOO)-Ph	2
1140	Ph	H	H	i-Pr	H	4-(4-N <sub>3</sub> -3-I-PhCOO)-Ph	0

表 8



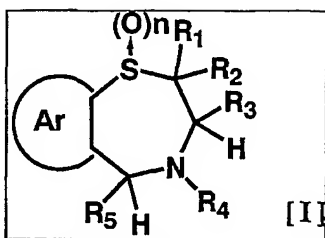
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1141	Ph	H	H	i-Pr	H	4-(4-N <sub>3</sub> -3-I-PhCOO)-Ph	2
1142	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1143	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-EtNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1144	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-i-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1145	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-BuNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1146	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	0
1147	Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1148	Ph	H	H	i-Pr	H	2-I-5-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1149	Ph	H	H	i-Pr	H	2-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-5-I-Ph	2
1150	Ph	H	H	i-Pr	H	3-CH <sub>2</sub> OH-4-MeO-Ph	2
1151	Ph	H	H	i-Pr	H	3-(1,2-CH(OH)CH <sub>2</sub> OH)-4-MeO-Ph	2
1152	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1153	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeSO <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1154	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeSO <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1155	Ph	H	H	i-Pr	H	3-(4-CH <sub>2</sub> OH)phenyl-4-MeO-Ph	2
1156	Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeSO <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -4-Me-Ph	2

表 9



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1157	7-NO <sub>2</sub> -Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	0
1158	7-NH <sub>2</sub> -Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	2
1159	7-N <sub>3</sub> -Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	0
1160	6-MeO-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1161	7-MeO-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1162	8-MeO-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1163	9-OMe-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1164	7-OH-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1165	8-OH-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1166	9-OH-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1167	8-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1168	9-Me-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1169	7-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1170	7-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1171	7-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-F-Ph	2
1172	8-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1173	8-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1174	8-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-F-Ph	2
1175	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1176	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me-Ph	2
1177	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Ph-Ph	2
1178	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1179	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-Ph	2

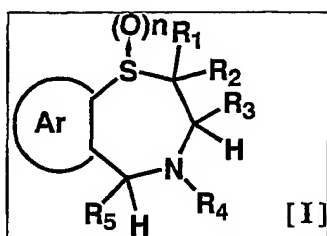
表 10



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1180	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	2
1181	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-OH-Ph	2
1182	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-Ph	2
1183	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1184	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1185	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-PrNHCOCH(Me)O-Ph	2
1186	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1187	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-t-BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1188	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1189	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1190	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-i-PrOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1191	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph	2
1192	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-H <sub>2</sub> NOC-Ph	2
1193	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeNHOC-Ph	2
1194	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeHN-Ph	2
1195	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	2
1196	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCONH-Ph	2
1197	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Me-Ph	2
1198	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Me-Ph	2

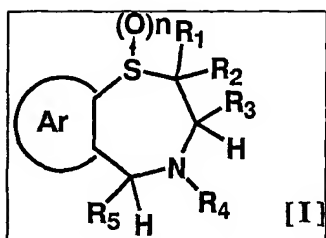


表 1 1



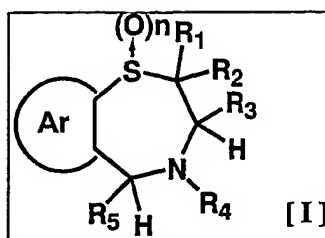
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1199	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Me-Ph	2
1200	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Cl-Ph	2
1201	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-F-Ph	2
1202	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Cl-Ph	2
1203	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-PhCH <sub>2</sub> O-4-Me-Ph	2
1204	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeO-4-Me-Ph	2
1205	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-OMe-Ph	2
1206	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Vinyl-4-MeO-Ph	2
1207	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-i-PrO-4-Me-Ph	2
1208	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-OMe-Ph	2
1209	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-OMe-Ph	2
1210	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-OMe-Ph	2
1211	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-EtO-Ph	2
1212	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-i-PrO-Ph	2
1213	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-BuO-Ph	2
1214	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1215	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Ph-4-MeO-Ph	2
1216	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CO <sub>2</sub> Me-4-MeO-Ph	2
1217	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONMe <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2

表 1 2



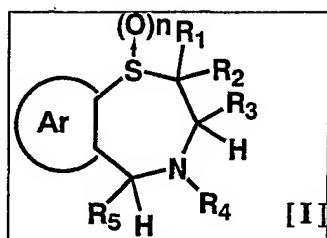
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1218	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONHCH <sub>2</sub> Ph-4-MeO-Ph	2
1219	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1220	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeO-Ph	2
1221	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCOO-Ph	2
1222	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1223	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CH <sub>2</sub> OH-4-MeO-Ph	2
1224	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1225	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Cl-Ph	2
1226	9-Cl-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-OMe-Ph	2
1227	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1228	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me-Ph	2
1229	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Ph-Ph	2
1230	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1231	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-Ph	2
1232	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeO-Ph	2
1233	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-Ph	2
1234	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1235	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1236	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-n-PrNHCOCH(Me)O-Ph	2

表 1 3



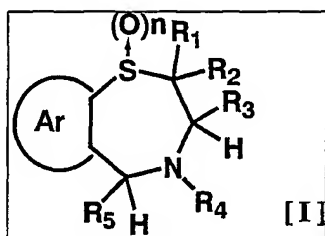
化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1237	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1238	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-t-BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1239	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1240	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1241	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-i-PrOCH <sub>2</sub> -Ph	2
1242	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph	2
1243	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-H <sub>2</sub> NOC-Ph	2
1244	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeNHOC-Ph	2
1245	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-MeHN-Ph	2
1246	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	2
1247	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	4-PhCONH-Ph	2
1248	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Me-Ph	2
1249	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Me-Ph	2
1250	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Me-Ph	2
1251	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Cl-Ph	2
1252	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Cl-Ph	2
1253	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Cl-Ph	2
1254	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-PhCH <sub>2</sub> O-4-Me-Ph	2
1255	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeO-4-Me-Ph	2

表 1 4



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1256	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-OMe-Ph	2
1257	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Vinyl-4-MeO-Ph	2
1258	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-i-PrO-4-Me-Ph	2
1259	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-F-4-OMe-Ph	2
1260	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-OMe-Ph	2
1261	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeO-Ph	2
1262	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-EtO-Ph	2
1263	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-i-PrO-Ph	2
1264	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-BuO-Ph	2
1265	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1266	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-Ph-4-MeO-Ph	2
1267	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CO <sub>2</sub> Me-4-MeO-Ph	2
1268	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONMe <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2
1269	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CONHCH <sub>2</sub> Ph-4-MeO-Ph	2
1270	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-PhCOO-Ph	2
1271	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-MeNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1272	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-I-4-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1273	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-CH <sub>2</sub> OH-4-MeO-Ph	2
1274	9-F-Ph	H	H	i-Pr	H	3-MeOCH <sub>2</sub> -4-MeO-Ph	2

表 1 5



化合物例	Ar	R1	R2	R3	R4	R5	n=
1275	7-I-8-n-PrNHCOCH <sub>2</sub> O-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1276	7-I-8-MeO-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1277	6-MeO-9-I-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1278	6-I-9-MeO-Ph	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1279	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1280	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1281	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	0
1282	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Me-Ph	2
1283	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Me-Ph	2
1284	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	3-Me-4-Cl-Ph	2
1285	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	3-F-4-Cl-Ph	2
1286	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	3-Cl-4-Cl-Ph	2
1287	3,4-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	4-PhCH <sub>2</sub> O-Ph	2
1288	2,3-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1289	2,3-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1290	2,3-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	4-Cl-Ph	2
1291	4,5-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	0
1292	4,5-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	Ph	2
1293	4,5-Pyridyl-	H	H	i-Pr	H	4-F-Ph	2

これら化合物の内、好適な化合物としては、例えば 1009, 1011, 1016, 1018, 1023, 1026, 1027, 1029, 1030, 1032, 1035, 1038, 1040, 1043, 1044, 1046, 1048, 1049, 1051, 1052, 1054, 1056, 1063, 1072, 1073, 1084, 1087, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1100, 1101, 1104, 1108, 1111, 1112, 1113, 1116, 1119, 1120, 1121, 1122, 1124, 1126, 1127, 1131, 1135, 1136, 1142, 1143, 1147, 1158, 1159, 1162, 1170, 1171, 1173, 1174, 1175, 1178, 1180, 1182, 1184, 1190, 1197, 1199, 1200, 1201, 1202, 1208, 1210, 1213, 1219, 1220, 1225, 1227, 1230, 1232, 1237, 1241, 1242, 1248, 1251, 1253, 1259, 1260, 1261, 1266, 1282, 1283, 1286, 1290, 1293等が挙げられ、中でも1011, 1016, 1018, 1023, 1026, 1027, 1029, 1030, 1032, 1035, 1038, 1040, 1043, 1044, 1046, 1048, 1049, 1051, 1052, 1054, 1063, 1072, 1073, 1084, 1087, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1100, 1101, 1104, 1108, 1111, 1112, 1113, 1116, 1119, 1120, 1121, 1122, 1124, 1126, 1127, 1131, 1135, 1136, 1147, 1158, 1159, 1162, 1175, 1178, 1180, 1199, 1200, 1201, 1202, 1208, 1210, 1219, 1220, 1227, 1230, 1232, 1248, 1251, 1253, 1261, 1266, 1282, 1283, 1286, 1290, 1293の化合物等が好ましい。

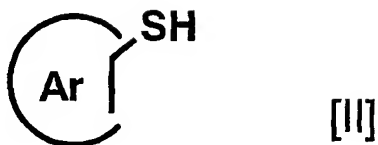
次に本発明の一般式[I]で表される化合物の製造方法について説明する

一般式[I]で表される化合物は、以下の製造法A-Hで製造することができる。

製造法A

(第1工程)

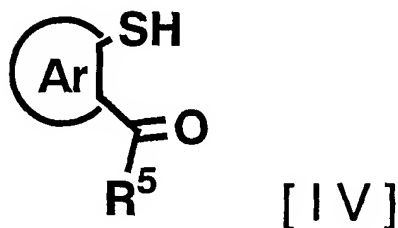
一般式[II]



- 5 [式中、Arは、前記の意味を有する]で表される化合物を一般式 [III]



[式中、R<sup>5</sup>は、前記の意味を有する]で表される化合物と反応させることにより一般式 [IV]



- 10 [式中、R<sup>5</sup>及びArは、前記の意味を有する]で表される化合物を合成することができる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は脱水した不活性有機溶媒中、適宜添加剤の存在下で適宜塩基を用いて、-100℃から溶媒の沸点温度、好ましくは-78～30℃、0

- 15 . 5～96時間、好ましくは12～24時間反応させることにより一般式 [II]で表される化合物をリチオ化して、次いで一般式 [III] で表されるアリールニトリルの不活性溶媒溶液を-100℃から溶媒の沸点温度、好ましくは-78～30℃で滴下し、0.5～96時間、好ましくは12～24時間反応させる。

- 20 反応で使用する不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられる、中でもエーテル、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等が好適である。

反応で使用する添加剤としては、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミ

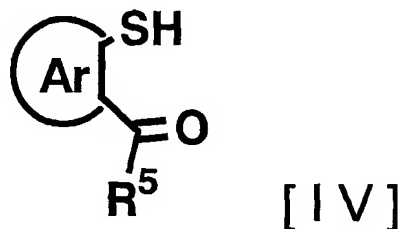
ンTMEDA、ヘキサメチルホスホラミン HMPA、塩化リチウム等が挙げられ、中でもN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンが好適である。

- 反応で使用される塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、メチルリチウム等が挙げられ、中でもn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムが好適である。

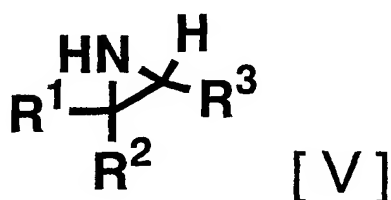
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常一般式 [I I] で表される化合物に対して2~10等量、好ましくは2~3等量の塩基、1~10等量、好ましくは1.5~2等量の上記一般式 [III] で表されるアリールニトリルを使用する。

# 10 (第2工程)

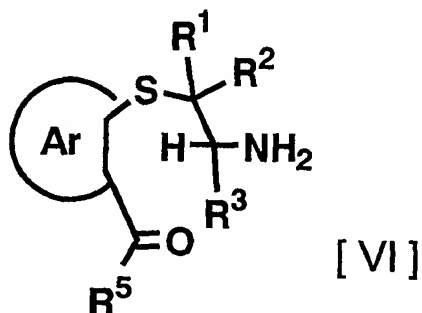
次に一般式 [I V]



[式中、R<sup>5</sup>、Arは前記の意味を有する] で表される化合物と一般式 [V]



- 15 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、水素原子又はC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキル基、R<sup>3</sup>は水素原子又C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル基（但し、n-ブチル基除く）] で表される化合物を例えば2,6-ルチジンのような有機溶媒中でを反応させることにより一般式 [V I]





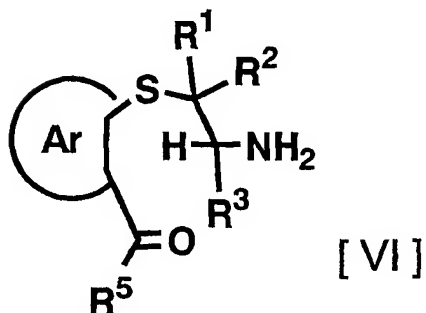
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは前記の意味を有する〕で表される化合物を合成できる。

- 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応には、例えばルチジンのような有機溶媒中、上記一般式〔I V〕で表される化合物と上記一般式〔V〕で表される化合物とを、室温で0.5～96時間、好ましくは3～24時間反応させる。

- 反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、ピリジン、ルチジン、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中でもメチルアルコール、エチルアルコール、ピリジン、ルチジン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。
- 15 反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔I V〕で表される化合物に対して1.2～10等量、好ましくは1.2～2等量の上記一般式〔V〕で表されるアジリジンを使用する。

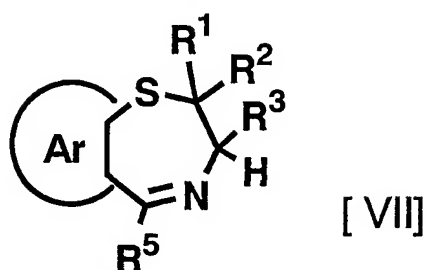
(第3工程)

- 20 次に、一般式〔VI〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する〕で表される化合物を、例えば2,6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、適宜酸の存在下で共沸蒸留、または例えばモレキュラーシーブスのような乾燥剤の存在下、加熱還流さ

せることにより、一般式 [V I I]



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する〕で表される化合物を合成できる。

- 5 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常反応は、例えばモレキュラーシーブスのような乾燥剤の存在下、例えば2，6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、例えば塩酸の様な適当な酸の存在下で5～96時間、好ましくは12～24時間還流させることにより、反応は完結する。
- 10 反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、無水酢酸、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロパノール、ベンゼン、キシレン、ピリジン、
- 15 ルチジン、トルエン、キシレン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好適な反応温度の確保の点から、特にピリジン、ルチジン、N，N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

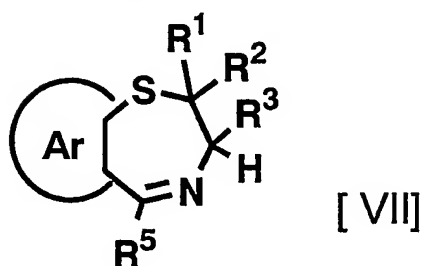
- 反応で使用する酸としては、例えば塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化水素酸、過塩素酸等の無機酸；例えばトリフルオロホウ酸、四塩化チタン、塩化
- 20 亜鉛等のルイス酸；例えばp-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸；蟻酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸等が挙げられ、中でも塩酸、酢酸又はp-トルエンスルホン酸が好適である。

- 反応で使用する乾燥剤としては、例えばモレキュラーシーブス、硫酸マグネシ
- 25 ウム、硫酸ナトリウムが挙げられ、中でもモレキュラーシーブスが好適である。

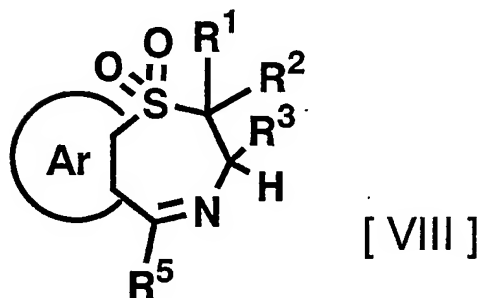
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式 [V I] で表される化合物に対して1. 2 - 10 等量、好ましくは1. 2 ~ 2 等量の乾燥剤、1 ~ 50 等量、好ましくは3 ~ 5 等量の酸を使用する。該酸、該乾燥剤は、一種又はそれ以上適宜組合せて使用することもできる。

(第4工程)

次に一般式 [V I I]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する] で表される化合物を、適当な有機溶媒中で、酸化剤と反応させることにより一般式 [V I I I]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する] で表される化合物を合成できる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は例えばトリフルオロ酢酸の様な適当な有機酸溶媒中、例えば過酸化水素のような適当な酸化剤の存在下で5 ~ 96 時間、好ましくは12 ~ 24 時間攪拌させることにより、反応は完結する。または、例えば塩化メチレンの様な適当な不活性有機溶媒中、例えばメタクロロ過安息香酸のような適当な酸化剤の存在下で5 ~ 96 時間、好ましくは12 ~ 24 時間攪拌させることにより、反応は完結する。

反応で使用される不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、  
 5 ル、ベンゼン、キシレン、トルエン、キシレン、エーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でも塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、トルエン、キシレン等が好適である。

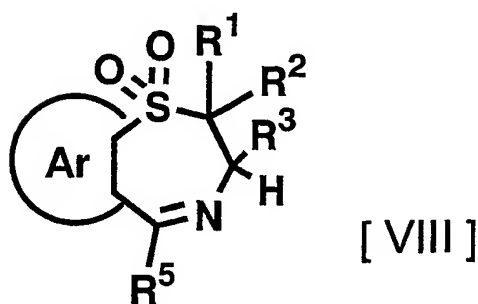
反応で使用される酸溶媒としては、例えば蟻酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の  
 10 有機酸等が挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が好適である。

反応で使用される酸化剤としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば過酸化水素、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、メタクロル過安息香酸、オキシソ、クロム酸、過マンガンサン等が挙げられ、中でも過酸化水素、メタクロル過安息香酸、等が好適である。

15 反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔VII〕で表される化合物に対して1. 2～10等量、好ましくは1. 2～2等量の酸化剤を使用する。

(第5工程)

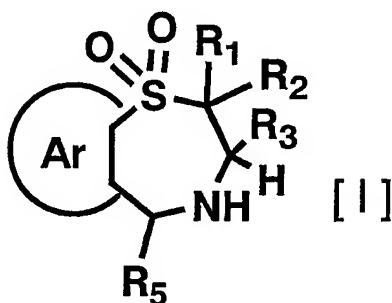
次に一般式〔VIII〕



20

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する〕で表される化合物を、例えばテトラヒドロフラン（THF）のような適当な有機溶媒中、適宜還元剤を用いて還元するか、または例えば10%パラジウム炭素のような触媒を用いた接触水素化、あるいは例えば塩酸などの酸触媒の存在下、塩化亜鉛と反応さ

せることにより、一般式 [I]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する]で表される化合物が合成できる。

- 5 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、応は、例えばTHFの様な適当な有機酸溶媒中、例えばボランの様な適当な還元剤を用いて5～96時間、好ましくは12～24時間攪拌させることにより、反応は完結する。または、例えばメチルアルコールの様な適当な有機溶媒中、例えば10%パラジウム炭素の様な適当なパラジウム触媒の存在下で
- 10 5～96時間、好ましくは12～24時間攪拌させることにより、反応は完結する。または、適宜酸あるいはアルカリ溶液中で金属あるいは金属塩と5～96時間、好ましくは12～24時間攪拌させることにより、反応は完結する。

- 反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,
- 15 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、酢酸、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、トルエン、キシレン、エーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でも塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、トルエン、キシ
- 20 レン等が好適である。

反応で使用される還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、ボランメチルスルフィド錯体、ボランTHF錯体、水素化アルミニウムリチウムが挙げられ、中でもボランメチルスルフィド錯体、ボランTHF錯体が好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔VII〕で表される化合物に対して1.2～10等量、好ましくは1.2～2等量の還元剤を使用する。

- 5 接触水素化反応で使用される触媒としては、例えばパラジウム活性炭、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられ、中でも10%パラジウム活性炭が好適である。

反応で使用される金属としては、例えば亜鉛、アルミニウム、イリジウム、クロム、チタン、スズ、セリウム、鉄、銅、バナジウム、マグネシウム等が挙げられ、中でも亜鉛、マグネシウムが好適である。

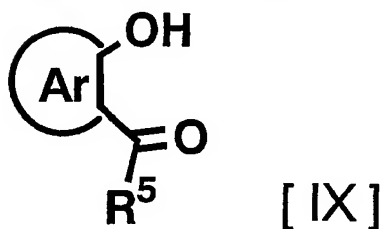
- 10 なお、「第4工程」と「第5工程」の製造工程の順番を逆にしても同様に上記一般式〔I〕で表される化合物に変換可能である。

反応終了後、常法で生成物を精製することにより、上記一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。反応液から一般式〔I〕で表される化合物又はその塩の単離精製は、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー等公知の分離手段に

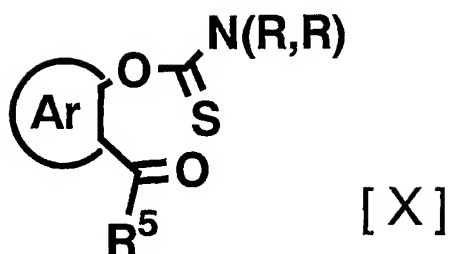
- 15 より行うことができる。

#### 製造法B

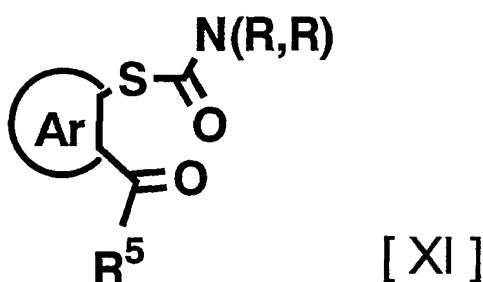
一般式〔IV〕で表される化合物は、一般式〔IX〕



- 20 [式中、R<sup>5</sup>及びArは、前記の意味を有する]で表される化合物からも合成することができる。例えば上記一般式〔IX〕で表される化合物と適切な不活性有機溶媒中、塩化ジメチルチオカルバモイルを適宜塩基で反応し調整した一般式〔X〕



[式中、Rはメチル基などのアルキル基を示し、R<sup>5</sup>及びArは、前記の意味を有する]で表される化合物を非極性溶媒中で加熱することにより、一般式[X I]



- 5 [式中、R<sup>5</sup>、Ar及びRは、前期の意味を有する]で表される化合物を合成することができる。

- 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は、例えばN，N-ジメチルホルムアミドの様な適当な有機酸溶媒中、例えば水素化ナトリウムのような適当な塩基を用いて0℃から溶媒
- 10 の沸点温度、好ましくは0～150℃、0.5～96時間、好ましくは12～24時間反応させることにより、反応は完結する。次いで、例えば不活性な有機溶媒中、あるいはニートで0℃から溶媒の沸点温度、好ましくは100～300℃、0.1～96時間、好ましくは0.5～2時間攪拌させることにより、反応は完結する。
- 15 反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、ベンゼン、トルエン、エーテル、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でもN
- 20 ，N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、アセトン、エーテル、テトラヒドロフラン等が好適である。

反応で使用される塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビスクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも

5 トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート、炭酸カリウムが好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式[IX]で表される化合物に対して1. 2

15 ~10等量、好ましくは1. 2~2等量の塩基を使用し、1. 2~10等量、好ましくは1. 2~2等量の塩化ジメチルチオカルバモイルを使用する。

転位反応において使用する不活性溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、ジパラトリルエーテル等が挙げられ、中でもジフェニルエーテルが好適である。

20 上記一般式[XI]で表される化合物を適切な有機溶媒中において、例えば水酸化ナトリウムのような塩基で加水分解、あるいはTHFのような非極性溶媒中で水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で還元することにより上記一般式[IV]で表される化合物に調整することができる。

反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば

25 、特に限定はされないが、具体的には例えば酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、トルエン、キシレン、エーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でもメチルアルコール、エチルアルコール、エーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が好適である。



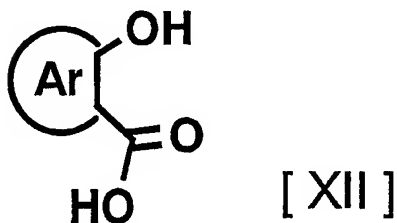
反応で使用される塩基としては、例えばカリウム-*tert*-ブチレート、ナトリウムエチレート、ナトリウムメチレート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でもカリウム-*tert*-ブチレート、ナトリウムエチレート、ナトリウムメチレート、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好適である。

反応で使用される不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でもエーテル、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等が好適である。

反応で使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムが好適である。

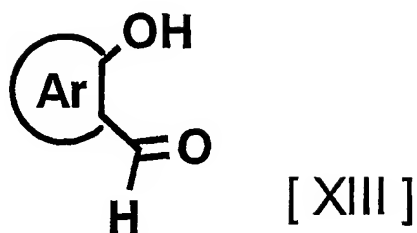
このようにして得られた上記一般式〔I V〕で表される化合物を製造法Aの第2-5工程と同様の方法で反応させることにより、上記一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

なお、上記一般式〔I X〕で表される化合物は、公知の方法により合成することができる。例えば一般式〔X I I〕



〔式中、Arは、前記の意味を有する〕で表されるサリチル酸と、 $R^5-H$ （ここで $R^5$ は前記の意味を有する）で表されるアリール化合物と、例えば塩化アルミニウムを用いたフリーデルクラフツ反応により反応させることにより合成することができる。

あるいは一般式〔X I I I〕

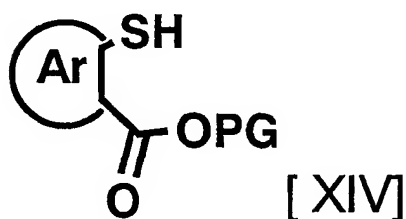


- 〔式中、A r は、前記の意味を有する〕で表される化合物をハロゲン化アリール化合物と金属マグネシウムとを、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等適当なエーテル系脱水溶媒中、低温から溶媒の沸点温度で反応させることにより調製されるグリニアル試薬とを、前記の脱水した不活性有機溶媒中、低温から室温で反応させ、生成したものを、引き続き例えばジクロロメタンなどの適当な溶媒中、例えば二酸化マンガンなどの酸化剤と反応させることにより製造することができる。

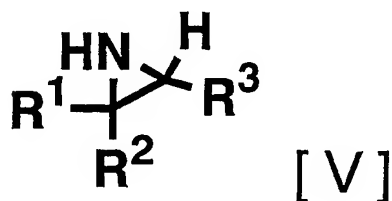
#### 10 製造法C

(第1工程)

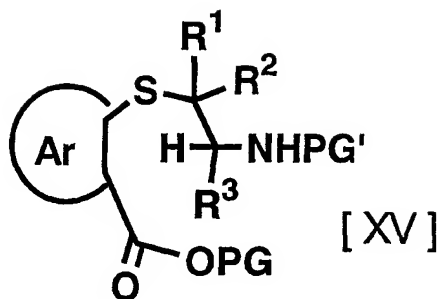
一般式 [XIV]



- 〔式中、P G は、カルボキシル基の保護基を示し、A r は、前記の意味を有する〕で表される化合物を一般式 [V]



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記の意味を有する〕で表される化合物と反応させ、次いで生成したアミノ基を適当なアミノ基の保護基をかけることにより一般式 [XV]



[式中、PG<sup>1</sup>は、アミノ基の保護基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar及びPGは前記の意味を有する]で表される化合物を合成することができる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は、例えばルチジンのような有機溶媒中、上記一般式 [XIV] で表される化合物と上記一般式 [V] の化合物とを、室温で0.5～96時間、好ましくは3～24時間反応させる。

反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、ピリジン、ルチジン、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中でもメチルアルコール、エチルアルコール、ピリジン、ルチジン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式 [XIV] で表される化合物に対して1.2～10等量、好ましくは1.2～2等量の上記一般式 [V] で表されるアジリジンを使用する。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が好ましい。

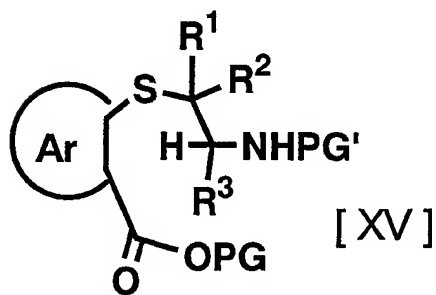
アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のア

ラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等、トリフェニルメチル基、パラメトキシフェニルジフェニルメチル基、ジフェニルホスホニル基、ベンゼンスルフェニル基が挙げられ、中でもアリルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基等が好ましい。

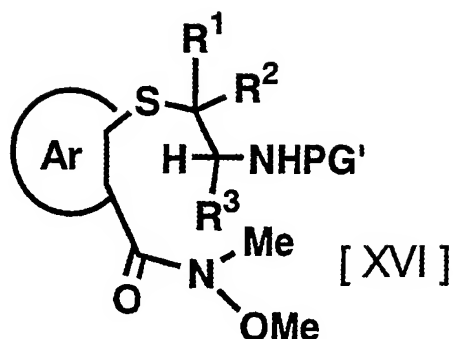
保護基の導入はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法  
 10 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

(第2工程)

15 一般式 [XV]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Ar、PG及びPG<sup>1</sup>は、前記の意味を有する] で表される化合物のカルボキシル基の保護基を除去し、次いで、N、O-ジメチルヒドロキシルアミンと例えば塩化メチレン中適宜塩基、縮合補助剤及びまたは縮合剤  
 20 の存在下で反応させることにより一般式 [XVI]



[式中、Meは、メチル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Ar及びPG<sup>1</sup>は、前記の意味を有する]で表される化合物を合成することができる。

カルボキシル基の保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが  
 5、文献記載の方法〔プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons社 (1981) 年参照〕又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又は  
 10 パラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は、脱水した不活性有機溶媒中、脱保護したカルボン酸とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンとを、適宜塩基、縮合補助剤及び／又は縮  
 15 合剤の存在下に、 $-100^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点温度、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $0.5\sim 96$ 時間、好ましくは $3\sim 24$ 時間反応させる。

反応で使用される不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド  
 20、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、無水酢酸、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、水、酢酸、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好適な反応温度の確保の点から、中でも塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、トルエン等

が好適である。

反応で使用される塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビスクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも第3級脂肪族アミン等が好適であり、特にトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等がより好適である。

反応で使用される縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でもN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

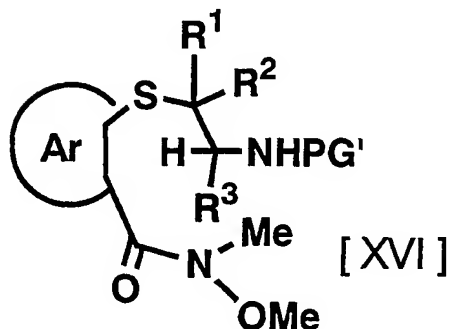
反応で使用される縮合剤としては、例えば塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルクロリド、ジフェニルフォスフォルアジド、N, N'-ジスクシニミジルカルボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、ベンゾトリアゾ-1-リル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でもN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ

イミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等が好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常カルボン酸に対して1～50等量、好ましくは1～2等量のN，O-ジメチルヒドロキシルアミン、1～50等量、好ましくは3～5等量の塩基、1～50等量、好ましくは1～5等量の縮合補助剤及び／又は1～50等量、好ましくは1～5等量の縮合剤を使用する。該塩基、該縮合補助剤及び該縮合剤は、一種又はそれ以上適宜組合せて使用することができる。

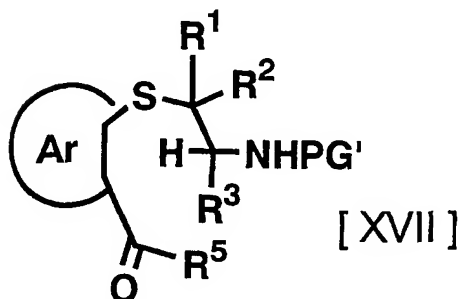
(第3工程)

一般式 [XVI]



10

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $PG^1$ 及び $Me$ は、前記の意味を有する]で表される化合物をハロゲン化アリール化合物と金属マグネシウムとを、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等適当なエーテル系脱水溶媒中、低温から溶媒の沸点温度で反応させることにより調製されるグリニアル試薬とを、前記の脱水した不活性有機溶媒中、低温から室温で反応させることにより一般式 [XVII]



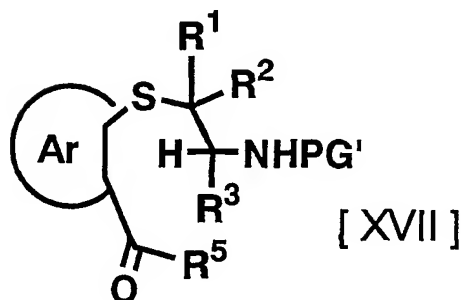
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ 及び $PG^1$ は、前記の意味を有する]で表される化合物を合成することができる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は脱水した不活性有機溶媒中、上記一般式〔XVI〕で表される化合物とグリニアル試薬とを $-100^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点温度、好ましくは $-78\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、0.5～96時間、好ましくは12～24時間反応させる。

- 5 反応で使用する不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でもエーテル、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等が好適である。
- 10 反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔XVI〕で表される化合物に対して2～10等量、好ましくは2～3等量のグリニアル試薬を使用する。

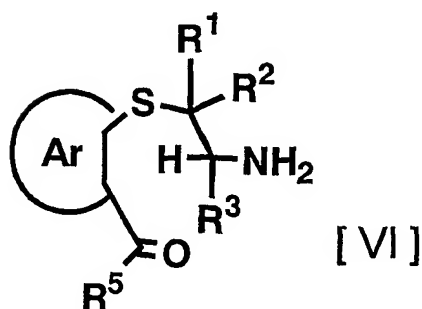
(第4工程)

一般式〔XVII〕



15

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、Ar及び $\text{PG}^1$ は、前記の意味を有する]で表される化合物のアミノ基の保護基を適宜除去し一般式〔VI〕



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及びArは、前記の意味を有する]で表される化合物



を合成することができる。

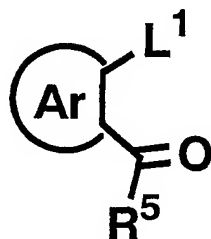
保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法  
 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (P r o t e  
 c t i v e   G r o u p s   i n   O r g a n i c   S y n t h e s i s), T  
 5 . W. グリーン (T. W. G r e e n e) 著、J o h n   W i l e y   &   S o  
 n s 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基  
 を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素  
 触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

得られた上記一般式 [V I] で表される化合物は引き続き製造法 A の第 3 - 5  
 10 工程の方法で反応させることにより上記一般式 [I] で表される化合物を合成す  
 ることができる。

#### 製造法 D

(第 1 工程)

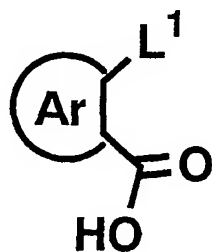
15    なお、一般式 [X I X]



[XIX]

[式中、L¹は、ハロゲン等の脱離基を示し、R⁵及びArは、前記の意味を有す  
 る] で表される化合物は、公知の方法により合成することができる。

例えば式一般式 [X V I I I]



[XVIII]

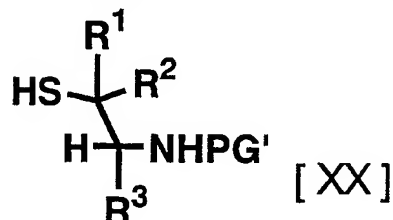
20

[式中、Ar 及び L¹は、前記の意味を有すると R⁵-H (ここにおいて、R⁵は

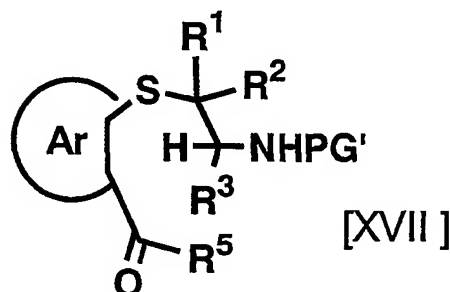
前記の意味を有する) で表されるアリール化合物と、例えば塩化アルミニウムを用いたフリーデルクラフツ反応により反応させることにより合成することができる。

(第2工程)

- 5 上記一般式 [X I X] と、一般式 [X X]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $PG^1$ は、前記の意味を有する] で表されるチオール化合物と反応させることにより一般式 [X V I I]



- 10 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ 及び $PG^1$ は、前記の意味を有する]で表される化合物が合成できる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は、例えばN, N-ジメチルホルムアミドの様な適当な有機酸溶媒中、例えば炭酸カリウムのような適当な塩基を用いて0℃から溶媒の沸  
 15 点温度、好ましくは50～120℃、0.5～96時間、好ましくは2～12時間反応させることにより、反応は完結する。

反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,  
 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルム  
 20 アミド、アセトニトリル、アセトン、ベンゼン、トルエン、エーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でもN

， N-ジメチルホルムアミド、 トルエン、 キシレン、 アセトン、 エーテル、 テトラヒドロフラン等が好適である。

反応で使用される塩基としては、例えばトリメチルアミン、 トリエチルアミン、 N， N-ジイソプロピルエチルアミン、 N-メチルモルホリン、 N-メチルピロリジン、 N-メチルピペリジン、 N， N-ジメチルアニリン、 1， 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、 1， 5-アザビスクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でもトリエチルアミン、 N， N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート、炭酸カリウムが好適である。

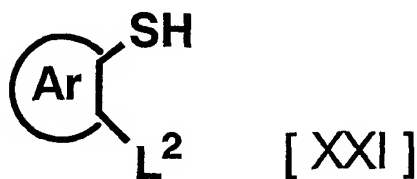
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式 [XIX] で表される化合物に対して1. 2～20等量、好ましくは1. 2～5等量の上記一般式 [XX] で表される化合物を使用する。

得られた上記一般式 [XVII] で表される化合物は製造法Cの第4工程、製造法Aの第3～5工程の方法で上記一般式 [I] で表される化合物に合成することができる。

#### 製造法E

(第1工程)

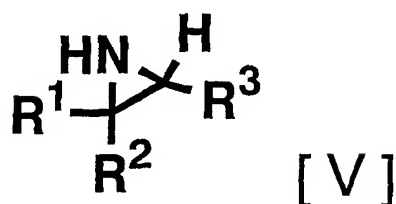
一般式 [XXI]



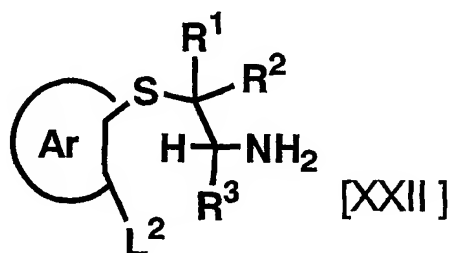
25

[式中、L²は、ハロゲン等の脱離基を示し、Arは、前記の意味を有する] で

表される化合物と一般式 [V]



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物と例えばルチジンのような極性溶媒中でを反応させ、一般式 [XXI I]



5

〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{Ar}$ 、 $\text{L}^2$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物に変換できる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は、例えばルチジンのような有機溶媒中、上記一般式 [X  
10 X I] で表される化合物と上記一般式 [V] で表される化合物とを、室温で0.  
5～96時間、好ましくは3～24時間反応させる。

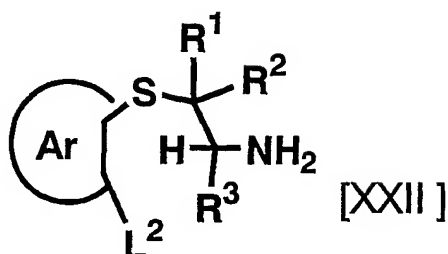
反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,  
2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルム  
15 アミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルア  
ルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、ピリジン、ルチジン、トル  
エン、キシレン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中で  
もメチルアルコール、エチルアルコール、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチ  
ルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

20 反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減  
することができるが、通常、上記一般式 [XX I] で表される化合物に対して1.  
2～10等量、好ましくは1. 2～2等量の上記一般式 [V] で表されるアジリ

ジンを使用する。

(第2工程)

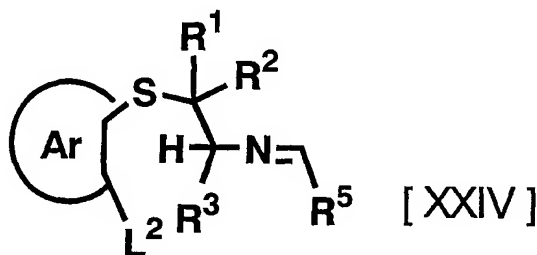
一般式 [XXII]



- 5 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $L^2$ は、前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XXIII]



- 10 [式中、 $R^5$ は、前記の意味を有する] で表される化合物と、例えば2、6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、適宜酸の存在下で共沸蒸留、または例えばモレキュラーシープスのような乾燥剤の存在下、加熱還流させることにより、一般式 [XXIV]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ 、 $L^2$ は、前記の意味を有する] で表される化合物を合成することができる。

- 15 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常反応は、例えばモレキュラーシープスのような乾燥剤の存在下、例えば2、6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、例えば塩酸の様な適当な酸の存在下で5～96時間、好ましくは12～24時間還流させることにより、反応は完結する。
- 20 反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば

、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1，  
2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、無水  
酢酸、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアル  
コール、エチルアルコール、n-プロパノール、ベンゼン、キシレン、ピリジン  
5、ルチジン、トルエン、キシレン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等  
が挙げられるが、好適な反応温度の確保の点から、中でもピリジン、ルチジン、  
N，N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

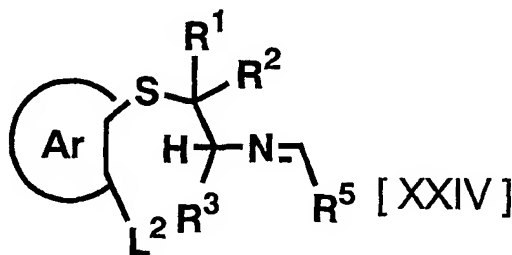
反応で使用される酸としては、例えば塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化  
水素酸、過塩素酸等の無機酸；例えばトリフルオロホウ酸、四塩化チタン、塩化  
10 亜鉛等のルイス酸；例えばp-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホ  
ン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸；蟻酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有  
機酸等が挙げられ、中でも塩酸、酢酸又はp-トルエンスルホン酸が好適である  
。

反応で使用される乾燥剤としては、例えばモレキュラーシーブス、硫酸マグネシ  
15 ウム、硫酸ナトリウム等が挙げられ、中でもモレキュラーシーブスが好適である  
。

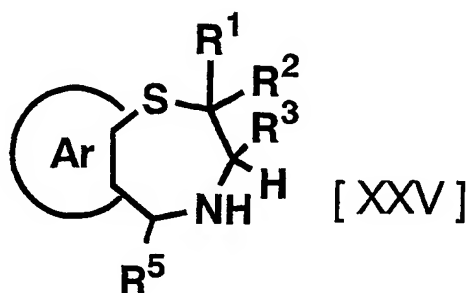
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減す  
ることができるが、通常、上記一般式〔XX I I〕で表される化合物に対して1  
．2～10等量、好ましくは1．2～2等量の上記一般式〔XX I I I〕で表さ  
20 れるアルデヒド、1．2～10等量、好ましくは1．2～2等量の乾燥剤、1～  
50等量、好ましくは3～5等量の酸を使用する。該酸、該乾燥剤は、一種又  
はそれ以上適宜組み合わせて使用することもできる。

(第3工程)

一般式〔XX I V〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ 、 $L^2$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物を適宜塩基によって、不活性な有機溶媒中で例えば $-78^{\circ}\text{C}$ の様な低温で処理することにより閉環させ一般式〔XXV〕



- 5 〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物が合成できる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は脱水した不活性有機溶媒中、適宜添加剤の存在下で適宜塩基を用いて、 $-100^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点温度、好ましくは $-78\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、0  
10 . 5～96時間、好ましくは12～24時間反応させることで分子内閉環反応により完結する。

反応で使用する不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定されないが、具体的には例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピ  
15 ラン等が挙げられるが、特に例えばエーテル、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等が好適である。

反応で使用する添加剤としては、 $N,N,N',N'$ -テトラメチルエチレンジアミンTMEDA、ヘキサメチルホスホラミン HMPA、塩化リチウム等が挙げられ、中でも $N,N,N',N'$ -テトラメチルエチレンジアミンが好適である。

- 20 反応で使用する塩基としては、例えば $n$ -ブチルリチウム、 $sec$ -ブチルリチウム、 $t$ -ブチルリチウム、フェニルリチウム、メチルリチウム等が挙げられ、中でも $n$ -ブチルリチウム、 $sec$ -ブチルリチウムが好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔XXIV〕で表される化合物に対して2

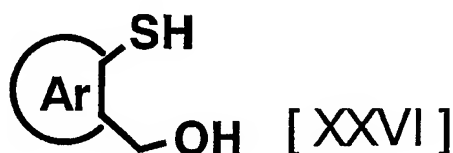
～10等量、好ましくは2～3等量の塩基を使用する。

得られた上記一般式〔XXV〕で表される化合物は製造法Aの第4工程の方法で上記一般式〔I〕で表される化合物が合成できる。

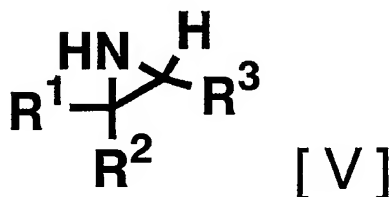
## 5 製造法F

(第1工程)

一般式〔XXVI〕

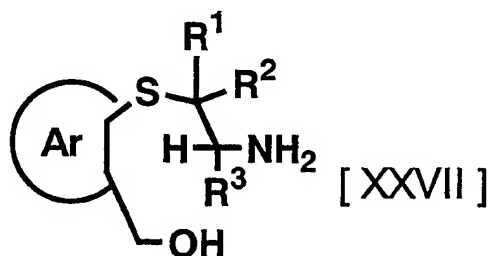


〔式中、Arは、前記の意味を有する〕で表される化合物と一般式〔V〕



10

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、前記の意味を有する〕で表される化合物を例えばルチジンのような極性溶媒中で反応させ、一般式〔XXVII〕



15 〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Arは、前記の意味を有する〕で表される化合物に変換できる。

反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常反応は、例えばルチジンのような有機溶媒中、上記一般式〔XXVI〕で表される化合物と上記一般式〔V〕で表される化合物とを、室温で0.5～96時間、好ましくは3～24時間反応させる。

20 反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば

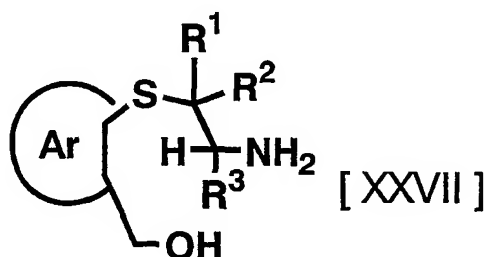


、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、ピリジン、ルチジン、トルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中でもメチルアルコール、エチルアルコール、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

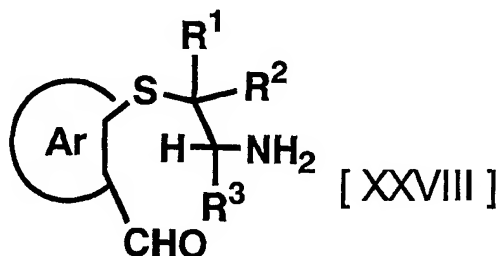
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式 [XXVII] で表される化合物に対して 1. 2~10 等量、好ましくは 1. 2~2 等量の上記一般式 [V] で表されるアジリジンを使用する。

(第2工程)

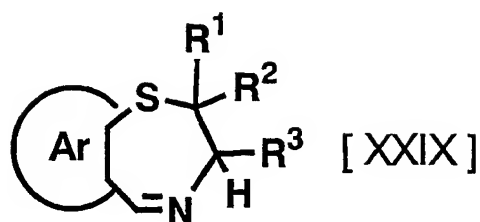
一般式 [XXVII]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar は、前記の意味を有する] 表される化合物を適当な酸化剤と反応させることにより一般式 [XXVIII]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びAr は、前記の意味を有する] で表される化合物が合成でき、引き続き例えばモレキュラーシーブスのような乾燥剤の存在下、例えば 2, 6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、例えば塩酸の様な適当な酸の存在下で加熱還流させることにより、一般式 [XXIX]



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及びArは、前記の意味を有する〕で表される化合物が合成できる。

酸化反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減すること  
5 ができるが、通常反応は、例えば適当な溶媒中で、二酸化マンガンの様な適当な酸化剤と室温で5～96時間、好ましくは12～24時間反応させることにより完結する。

反応で使用する酸化剤としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロム酸  
10 トーブチル、四酢酸鉛、四酸化ルテニウム、二酸化セレン、ハロゲン、ヨードシル化合物、酸素、有機過酸化物、ペルオキソ硫酸銀塩、四酸化窒素、ジメチルスルフォキシド、o-クロラニル、酸化銀等が挙げられ、中でも二酸化マンガン、クロム酸、二酸化セレン、ジメチルスルフォキシド等が好適である。

反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減す  
15 ることができるが、通常、上記一般式〔VII〕で表される化合物に対して0.02～50等量、好ましくは1.2～2等量の酸化剤を使用する。

閉環反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減すること  
ことができるが、通常反応は、例えばモレキュラーシーブスのような乾燥剤の存在下、例えば2,6-ルチジンの様な適当な溶媒中で、例えば塩酸の様な適当な酸  
20 の存在下で5～96時間、好ましくは12～24時間還流させることにより、反応は完結する。

反応で使用する有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,  
2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、無水  
25 酢酸、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロパノール、ベンゼン、キシレン、ピリジン

、ルチジン、トルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中でもピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が好適である。

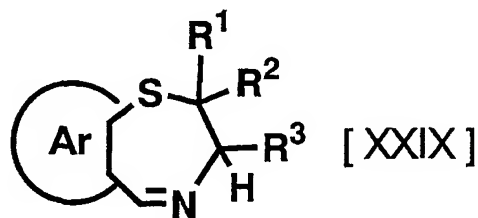
反応で使用される酸としては、例えば塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化水素酸、過塩素酸等の無機酸；例えばトリフルオロホウ酸、四塩化チタン、塩化亜鉛等のルイス酸；例えばp-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸；蟻酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸等が挙げられ、中でも塩酸、酢酸又はp-トルエンスルホン酸が好適である。

10 反応で使用される乾燥剤としては、例えばモレキュラーシーブス、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムが挙げられ、中でもモレキュラーシーブスが好適である。

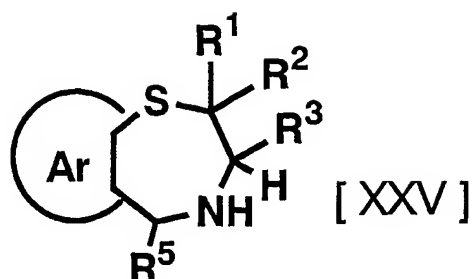
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式 [XXVII] で表される化合物に対して、1. 2～10等量、好ましくは1. 2～2等量の乾燥剤、1～50等量、好ましくは3～5等量の酸を使用する。該酸、該乾燥剤は、一種又はそれ以上適宜組み合わせて使用することもできる。

(第3工程)

一般式 [XXIX]



20 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Arは、前記の意味を有する] で表される化合物とハロゲン化アリール化合物をマグネシウム、リチウム、銅、亜鉛の様な金属で活性化した化合物を、適当なエーテル系脱水溶媒中、低温から溶媒の沸点温度で反応させることにより一般式 [XXV]



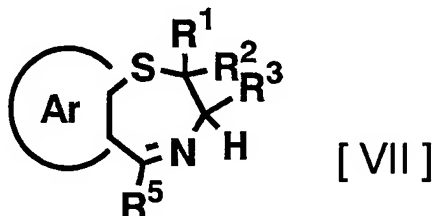
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物を合成することができる。

- 得られた一般式〔XXV〕で表される化合物を用いて製造法Aの第4工程の方法により上記一般式〔I〕で表される化合物が合成できる。

#### 製造法G

本製造法は、一般式〔I〕で表される化合物のうち、 $R^4$ が $C_1-C_3$ アルキルのものについての化合物の製造法である。

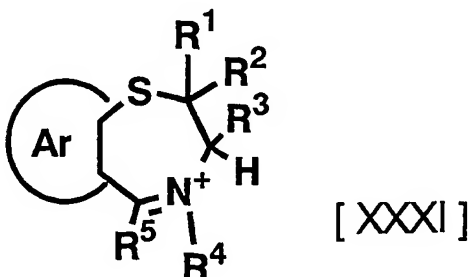
- 10 一般式〔VII〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物と一般式〔XXX〕



- 15 〔式中、 $R^4$ は $C_1-C_3$ アルキル、 $L^3$ は、ハロゲン等の脱離基を示す〕で表されるアルキルハライドを反応させることにより一般式〔XXXI〕



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ は、前記の意味を有する〕で表される

4級塩を合成できる。

反応に用いる試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常反応は、上記一般式〔V I I〕で表される化合物と上記一般式〔X X X〕で表されるアルキルハライドを不活性な有機溶媒中で、5～96時間、好ましくは12～24時間加熱還流させることにより、反応は完結する。

反応で使用される有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、無水酢酸、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロパノール、ベンゼン、キシレン、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、中でもアセトニトリル、トルエン、キシレン等が好適である。

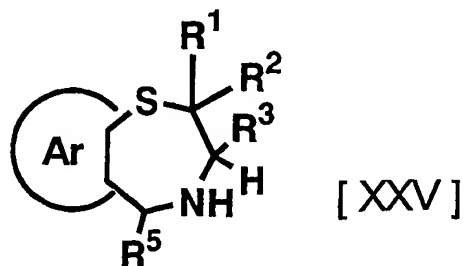
反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔V I I〕で表される化合物に対して、1～50等量、好ましくは10～50等量の上記一般式〔X X X〕で表される化合物を使用する。

得られた上記一般式〔X X X〕で表される化合物を用いて製造法A第5工程の方法により上記一般式〔I〕の化合物が合成できる。

## 20 製造法H

本製造法は、一般式〔I〕で表される化合物のうち、 $R^4$ が水酸基のものについての化合物の製造法である。

一般式〔X X V〕



25 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ ；Arは前記の意味を有する]で表される化合物を

適宜酸化剤と反応させ上記一般式〔I〕で表される化合物が合成できる。

- 反応で使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって適宜増減することができるが、通常、反応は例えば塩化メチレンの様な適当な不活性有機溶媒中、例えばメタクロロ過安息香酸のような適当な酸化剤の存在下室温で5～96時間、好ましくは12～24時間攪拌させることにより、反応は完結する。

- 反応で使用される不活性有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、メチルアルコール、エチルアルコール、ベンゼン、キシレン、トルエン、キシレン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられ、中でも塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、酢酸エチルエステル等が好適である。

- 反応で使用される酸化剤としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定はされないが、具体的には例えば過酸化水素、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、メタクロル過安息香酸、オキシロン、クロム酸、過マンガンサン等が挙げられ、中でも特に例えば過酸化水素、メタクロル過安息香酸等が好適である。

- 反応において使用する試薬は、原料化合物及び反応条件によって、適宜増減することができるが、通常、上記一般式〔XXV〕で表される化合物に対して1.2～10等量、好ましくは1.2～2等量の酸化剤を使用する。

次に、本発明の有用性を具体的に示すために、化合物例1116の化合物を代表化合物とし、該化合物投与後の血しょう中のGLP-1濃度への影響を検討した。

その試験方法及び結果を以下に示す。

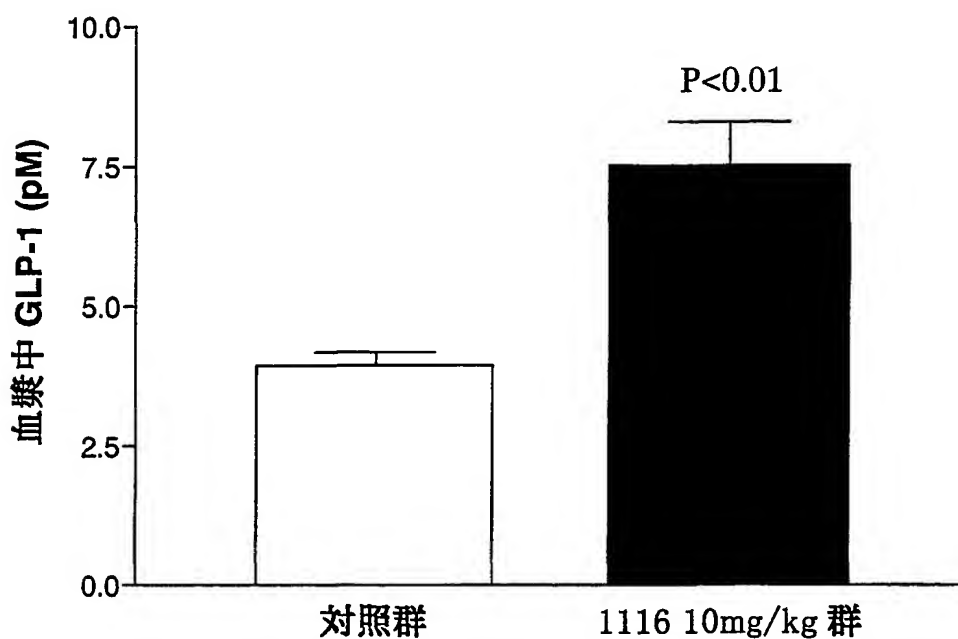
#### 25 (試験方法)

自由摂食、摂水条件で飼育した雄性ウィスターラット（第9週令、n=6）を、試験前夜から絶食し、1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁した化合物を投与した。なお、対照群としては、1%カルボキシメチルセルロース溶液をラットに経口投与した。被検薬剤投与30分後に採血を行い、得られた血液から遠

心分離を行って血漿を分離した。血漿中のGLP-1濃度は市販の抗GLP-1抗体(コスモバイオ(株))を用い、ラジオイムノアッセイ法で定量した。得られた数値は、Student T検定を用いて解析を行い、その統計学的有意差を算出した。その結果を下記の表に示す。

5 (試験結果)

表 9

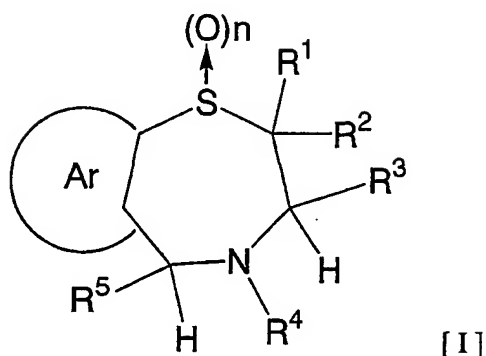


以上の結果より、投与後30分に於いて、10mg/kgの化合物を投与された群の血漿では対照群と比較して有意に高値な血中GLP-1が認められた。この結果より、本発明の化合物はラットにおいて高い血中GLP-1濃度を呈することの出来る活性を持つことが示された。

本発明化合物は、高い血中GLP-1濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬として有用である。

本発明の一般式[I]の化合物は、それを有効成分とする医薬、特に糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬として使用することができるが、かかる医薬、特に糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満剤における本発明の化合物は、医薬上許容される慣用的なものを意味し、

例えば一般式[I]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Ar$ 及び $n$ は前記の意味を有する。]で表される化合物、 $R^5$ 又は $Ar$ 上のカルボキシル基における医薬として許容されるエステル若しくは塩、 $R^5$ 又は $Ar$ 上の水酸基における塩、又は $R^5$ 又は $Ar$ 上のアミノ基における塩が包含される。

該カルボキシル基又はヒドロキシ基における塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

- 10 該アミノ基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えば
- 15 アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤あるいは抗肥満薬として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

- 20 本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせで行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液中で中和滴定すること等が挙げられる。

本発明化合物を糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤あるいは抗肥満薬



として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

- 固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造
- 5 することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム、
- 10 ム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。
- 15 これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。特に、非経口的に投与
- 20 する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

- 又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効
- 25 成分を含むことができる。

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度および治療すべき特定部位および患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、0.1ないし1000mgであり、非経口投与の場合、1日当り

0.01ないし500mgである。なお、投与回数は、投与方法および症状により異なるが、単回又は2ないし5回に分けて投与することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

- 5 実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel 60F<sub>245</sub> (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel<sup>TM</sup> C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORB<sup>TM</sup> SP-B-ODS (Chemco) またはYMC-GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

i-Bu: イソブチル基

n-Bu: n-ブチル基

t-Bu: t-ブチル基

15 Me: メチル基

Et: エチル基

Ph: フェニル基

i-Pr: イソプロピル基

n-Pr: n-プロピル基

20 CCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

methanol-d<sub>4</sub>: 重メタノール

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

#### 実施例1

- 25 化合物例1016の製造 (3-イソプロピル-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオン)

ジクロロメタン (300ml) および2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール (50.0g, 485mmol) を窒素雰囲気下混合し、0℃で塩化スルホン酸 (35.0ml, 524mmol) を滴下した。添加終了後、混合物を室温で

2時間攪拌した。水（100ml）および50%水酸化ナトリウム水溶液（100g）を添加し、混合物を大気圧下で蒸留した。有機層を蒸留物から分離し、固体水酸化カリウムで乾燥し、所望の生成物2-イソプロピルアジリジン（36.3g、426mmol）を得た（収率88%）。

5  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.03 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.04–1.20 (1H, m), 1.35–1.37 (1H, m), 1.71–1.77 (2H, m)

N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (63.9ml, 424mmol) のシクロヘキサン (300ml) 溶液を冷却し、n-  
10 ブチルリチウムの2.5Mシクロヘキサン溶液 (170ml) を添加した。チオフェノール (23.3g, 212mmol) を徐々に添加し、反応物を一晩室温で攪拌した。ベンゾニトリル (21.8g, 212mmol) を添加するとスラリーが得られ、これを室温で一晩攪拌した。水 (200ml) を添加し、混合物を30分間攪拌した後、水層を分離し、固体の水酸化ナトリウムで処理し、pH  
15 を14にした。この溶液を90分間沸騰させ、室温にまで冷却し濃塩酸によりpH1~2に酸性化した。この酸性溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出物を乾燥し、濃縮し、赤色油を得た。この油を1M水酸化ナトリウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出し、水槽を分離し、濃塩酸で処理し、油を得た。この油をジクロロメタン中に抽出し、抽出物を集めて乾燥し、減圧下に濃縮し、所  
20 望の橙赤色の油状生成物フェニル (2-スルファニルフェニル) メタノン (36.4g, 170mmol) を得た（収率80%）。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.21 (1H, s), 7.14–7.25 (1H, m), 7.31–7.39 (1H, m), 7.40–7.63 (5H, m), 7.75–7.80 (2H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ): 215 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

工程1で得られた化合物 (0.3ml) を工程2の生成物 (300mg, 1.40mmol) の2,6-ルチジン (3.0ml) 懸濁液に室温で滴下した。添加終了後、混合物を室温で3時間攪拌し、濃塩酸 (1.0ml) を添加した。添加終了後、混合物を3時間共沸させ、減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液で回収し、溶液を酢酸エチルで2回抽出した。集めた抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル(90/10)を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、淡黄色の油状物質3-イソプロピル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(266mg, 0.947mmol)を得た(収率68%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.94–2.11 (1H, m), 2.96 (1H, ddd,  $J=12.3, 6.5, 4.0\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, dd,  $J=12.3, 11.3\text{ Hz}$ ), 3.62 (1H, dd,  $J=11.3, 4.0\text{ Hz}$ ), 7.09–7.15 (1H, m), 7.32–7.64 (8H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 282  $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程3の生成物(180mg, 0.640mmol)のトリフルオロ酢酸(3.0ml)溶液に、30%過酸化水素水(1.0ml)を約0℃の温度で添加した。添加終了後、混合物を室温で一晩攪拌し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣および4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液(3.0ml)を混合し、亜鉛粉末(200mg, 3.06mmol)を徐々に添加した。混合液を一晩室温で攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、セライトで濾過した。酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル(80/20)を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、所望の化合物3-イソプロピル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1,1-ジオンのジアステレオマーa(35.8mg, 0.114mmol, 収率18%)およびb(62.6mg, 0.199mmol, 収率31%)を淡黄色の油状生成物として得た。

ジアステレオマーa

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.9

8 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.75–1.85 (1H, m), 3.07  
 (1H, dd,  $J=11.4, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=2$   
 . 3, 14.3 Hz), 3.49–3.58 (1H, m), 5.99 (1H, s  
 ), 6.68–6.71 (1H, m), 7.33–7.43 (7H, m), 8.  
 5 13–8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 316  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.0  
 0 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.90–2.05 (1H, m), 2.94  
 10 –3.02 (1H, m), 3.42–3.50 (2H, m), 5.85 (1H,  
 s), 6.88–6.95 (1H, m), 7.29–7.42 (5H, m), 7  
 . 44–7.50 (2H, m), 8.12–8.20 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 316  $[M+H]^+$

15 以下に実施例1と同様にして得た化合物の物理定数を示す。

実施例2

化合物例1001の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : \text{H} ; \text{R}^4 : \text{H} ;$   
 $\text{R}^5 : \text{Ph} ; n=0$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.77 (1H, ddd,  $J=3.0, 10.4$   
 20 , 14.1 Hz), 2.86 (1H, ddd,  $J=2.9, 4.0, 14.1\text{ Hz}$   
 z), 3.39 (1H,  $J=\text{ddd}, 2.9, 10.4, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.  
 58 (1H, ddd,  $J=3.0, 4.0, 14.1\text{ Hz}$ ), 5.71 (1H,  
 s), 6.62–6.65 (1H, m), 7.03–7.14 (2H, m), 7  
 . 24–7.40 (5H, m), 7.60–7.64 (1H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 242  $[M+H]^+$

実施例3

化合物例1002の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : \text{Me} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
 $; \text{R}^5 : \text{Ph} ; n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.46 (1H, dd,  $J=10.4, 14.1\text{ Hz}$ ), 2.87 (1H, dd,  $J=2.3, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.48 (1H,  $J=\text{dq d}$ , 2.3, 6.5, 10.4 Hz), 5.67 (1H, s), 6.59–6.63 (1H, m), 7.00–7.16 (2H, m), 7.26–7.39 (1H, m), 7.40–7.44 (4H, m), 7.61–7.66 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 256  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 4

10 化合物例 1006 の製造 ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{i-Pr}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{H}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:\text{Ph}; n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.90–2.02 (1H, m), 2.60–2.68 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=9.9, 14.1\text{ Hz}$ )  
 15 , 3.44 (1H, dd,  $J=2.7, 14.1\text{ Hz}$ ), 5.66 (1H, s), 6.59–6.65 (1H, m), 7.00–7.40 (7H, m), 7.60–7.63 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 283  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 20 実施例 5

化合物例 1007 の製造 ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{i-Pr}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{H}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:\text{Ph}; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 2.85–2.95 (1H, m), 2.96–  
 25 3.03 (1H, m), 3.50 (1H, dd,  $J=2.9, 14.8\text{ Hz}$ ), 3.74 (1H, dd,  $J=11.1, 14.8\text{ Hz}$ ), 5.92 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30–7.45 (7H, m), 8.13–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 6

化合物例 1015 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=0)

- 5     <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.90-2.05 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 5.72 (1H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 7.05-7.16 (2H, m), 7.24-7.38 (5H, m), 7.48-7.51 (1H, m)
- 10     FAB-MS (m/e): 284 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 7

化合物例 1017 の製造

- ジステレオマー a (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: Me; R<sup>5</sup>: Ph; n=0)
- 15

- <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.58-1.71 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.47-2.54 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 5.97 (1H, s), 6.76-6.72 (1H, m), 7.22-7.41 (5H, m), 7.60-7.65 (3H, m)
- 20

FAB-MS (m/e): 298 [M+H]<sup>+</sup>

ジステレオマー b (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: Me; R<sup>5</sup>: Ph; n=0)

- <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.58-1.71 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.63-3.00 (3H, m), 6.03 (1H, s), 6.76-6.72 (1H, m), 7.22-7.41 (5H, m), 7.65-7.69 (3H, m)
- 25

FAB-MS (m/e): 298 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 8

化合物例 1031 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
5 ;  $\text{R}^5 : 4\text{-OH-Ph} ; n=0$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 0.9  
5 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.65–1.75 (1H, m), 2.44  
(1H, dd,  $J=10.8, 13.9\text{Hz}$ ), 2.89 (1H, dd,  $J=2$   
. 2, 13.9Hz), 3.04 (1H, ddd,  $J=2.2, 5.2, 10.$   
10 8Hz), 5.07 (1H, s), 6.60–6.64 (1H, m), 6.83  
(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.02–7.13 (2H, m), 7.27 (  
2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60–7.64 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマー b ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
15 ;  $\text{R}^5 : 4\text{-OH-Ph} ; n=0$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.9  
4 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.95–2.05 (1H, m), 2.76  
–2.83 (1H, m), 2.87–2.94 (2H, m), 5.65 (1H,  
s), 6.78–6.82 (1H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$   
20 ), 7.10–7.14 (2H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )  
, 7.49–7.52 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 9

25 化合物例 1032 の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4$   
:  $\text{H} ; \text{R}^5 : 4\text{-OH-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.9  
8 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.88–2.00 (1H, m), 2.92  
–3.00 (1H, m), 3.35–3.52 (2H, m), 5.77 (1H,



s), 6.83 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.92–6.97 (1H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.45–7.48 (2H, m), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 332  $[M+H]^+$

5

#### 実施例10

化合物例1033の製造 ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^5:3-OH-Ph; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.95–2.10 (1H, m), 2.98–3.04 (1H, m), 3.40–3.55 (2H, m), 5.82 (1H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=2.9, 7.8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.95–6.98 (1H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=7.6, 7.8\text{Hz}$ ), 7.47–7.50 (2H, m), 8.13–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 346  $[M+H]^+$

#### 実施例11

化合物例1034の製造

20 ジアステレオマーa ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^5:2-OH-Ph; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.82–1.94 (1H, m), 3.17 (1H, dd,  $J=11.3, 14.5\text{Hz}$ ), 3.47 (1H, dd,  $J=2.8, 14.5\text{Hz}$ ), 3.48–3.58 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.80–6.85 (2H, m), 6.94–6.97 (1H, m), 7.06–7.10 (1H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 7.49–7.53 (2H, m), 8.16–8.20 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 332  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 2-OH-Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.8Hz), 0.99 (3H, d, J=6.9Hz), 1.92-2.05 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J=9.6, 14.3Hz), 3.57 (1H, dd, J=1.9, 14.3Hz), 6.13 (1H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 8.13-8.17 (1H, m)

10 FAB-MS (m/e) : 332 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例12

### 化合物例1035の製造

ジアステレオマーa (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-MeO-Ph ; n=0)

15

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (3H, d, J=6.7Hz), 0.97 (3H, d, J=6.7Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=11.4, 14.3Hz), 3.43 (1H, dd, J=2.2, 14.3Hz), 3.51 (1H, ddd, J=2.2, 4.9, 11.4Hz), 3.85 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m)

20

FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

25 ジアステレオマーb (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-MeO-Ph ; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.7Hz), 0.98 (3H, d, J=6.7Hz), 1.90-2.03 (1H, m), 2.98 (1H, ddd, J=3.7, 5.6, 9.1Hz), 3.43 (1H, dd,

$J=9.1, 14.6\text{ Hz}$ ),  $3.50$  (1H, dd,  $J=3.7, 14.6\text{ Hz}$ ),  $3.82$  (3H, s),  $5.79$  (1H, s),  $6.88-6.96$  (1H, m),  $6.91$  (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.24$  (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.43-7.50$  (2H, m),  $8.13-8.17$  (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 346  $[M+H]^+$

### 実施例 13

化合物例 1036 の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-MeO-Ph; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $0.95$  (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $0.99$  (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $1.92-2.05$  (1H, m),  $2.95-3.00$  (1H, m),  $3.40-3.05$  (2H, m),  $3.79$  (3H, s),  $5.82$  (1H, s),  $6.82-6.98$  (4H, m),  $7.29$  (1H, dd,  $J=7.4, 8.3\text{ Hz}$ ),  $7.43-7.47$  (2H, m),  $8.12-8.15$  (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 346  $[M+H]^+$

### 実施例 14

化合物例 1037 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 2-MeO-Ph; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $0.96$  (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ),  $0.96$  (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ),  $1.76-1.85$  (1H, m),  $3.06$  (1H, dd,  $J=11.5, 14.3\text{ Hz}$ ),  $3.45$  (1H, dd,  $J=2.2, 14.3\text{ Hz}$ ),  $3.54$  (1H, ddd,  $J=2.2, 4.9, 11.5\text{ Hz}$ ),  $3.70$  (3H, s),  $6.12$  (1H, s),  $6.67-6.70$  (1H, m),  $6.92$  (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ),  $7.06$  (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),  $7.30-7.40$  (3H, m),  $7.50$  (1H, dd,

$J=1.5, 7.5\text{ Hz}$ ),  $8.12-8.16$  (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 346  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:2-MeO-Ph$ ;  $n=2$ )

5  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.90-2.01 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.55 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.86-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.26-7.45 (4H, m), 8.14-8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 346  $[M+H]^+$

#### 実施例15

##### 化合物例1040の製造

15 ジアステレオマーa ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:4-BnO-Ph$ ;  $n=0$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.65-1.74 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=10.8, 13.9\text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, dd,  $J=2.2, 13.9\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, ddd,  $J=2.2, 5.2, 10.8\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.60-6.64 (1H, m), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.02-7.12 (2H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33-7.49 (5H, m), 7.60-7.64 (1H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 390  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:4-BnO-Ph$ ;  $n=0$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.95-2.09 (1H, m), 2.83

-2.91 (3H, m), 5.07 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.79-6.82 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30-7.49 (5H, m), 7.50-7.52 (1H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ): 390  $[M+H]^+$

#### 実施例 16

化合物例 1041 の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 4-BnO-Ph; n=1$ )

10  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 2.58-2.62 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=4.8, 13.0$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=7.4, 13.0$  Hz), 5.09 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.99 (15 2H, dd,  $J=2.0, 6.7$  Hz), 7.25 (2H, dd,  $J=2.0, 6.7$  Hz), 7.30-7.54 (7H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ): 406  $[M+H]^+$

#### 20 実施例 17

化合物例 1042 の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: OH; R^5: 4-BnO-Ph; n=1$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.03 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.14 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.82-1.96 (1H, m), 3.08-3.26 (2H, m), 3.44-3.57 (1H, m), 4.21 (1H, s), 5.10 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.26-7.56 (7H, m), 7.84-7.94 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]<sup>+</sup>

実施例18

化合物例1043の製造 (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>

5 :H; R<sup>5</sup>:4-BnO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.9Hz), 0.9  
8 (3H, d, J=6.9Hz), 1.89-2.00 (1H, m), 2.94  
-3.01 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz)  
, 3.49 (1H, dd, J=3.4, 14.3Hz), 5.08 (2H, s)  
10 , 5.79 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 6.99 (1H,  
d, J=9.0Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32-7  
.50 (7H, m), 8.13-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例19

化合物例1044の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H  
; R<sup>5</sup>:3-Bn-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.9Hz), 0.9  
20 7 (3H, d, J=6.9Hz), 1.74-1.86 (1H, m), 3.06  
(1H, dd, J=11.5, 14.3Hz), 3.43 (1H, dd, J=2  
.2, 14.3Hz), 3.52 (1H, ddd, J=2.2, 4.8, 11.  
5Hz), 5.08 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.95-7.00  
(2H, m), 7.05 (1H, d, J=1.7Hz), 7.26-7.46 (  
25 8H, m), 8.12-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H  
; R<sup>5</sup>:3-Bn-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, d, J=6.7Hz), 0.9

8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90–2.04 (1H, m), 2.96  
 (1H, ddd,  $J=3.8, 5.8, 8.7$  Hz), 3.43 (1H, dd,  
 $J=8.7, 14.2$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=3.8, 14.2$  Hz),  
 5.05 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.89–6.99 (4  
 5 H, m), 7.25–7.50 (8H, m), 8.12–8.16 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ) : 422  $[M+H]^+$

## 実施例 20

### 化合物例 1045 の製造

10 ジアステレオマー a ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$   
 $; R^5: 2-BnO-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 0.9  
 5 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.75–1.86 (1H, m), 3.04  
 (1H, dd,  $J=11.5, 14.3$  Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=2$   
 15 . 2, 14.3 Hz), 3.55 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.9, 11.$   
 5 Hz), 4.95 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J$   
 $=12.3$  Hz), 6.25 (1H, s), 6.72–6.76 (1H, m),  
 6.96 (1H, dd,  $J=1.0, 8.2$  Hz), 7.05–7.13 (3H  
 , m), 7.18–7.29 (3H, m), 7.29–7.39 (3H, m),  
 20 7.57 (1H, dd,  $J=1.3, 7.5$  Hz), 8.12–8.15 (1H  
 , m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 422  $[M+H]^+$

ジアステレオマー b ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$   
 $; R^5: 2-BnO-Ph; n=2$ )

25  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.8  
 8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.84–2.00 (1H, m), 2.85  
 (1H, dd,  $J=6.4, 12.8$  Hz), 3.52 (2H, d,  $J=6.4$   
 Hz), 5.01 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=$   
 12.0 Hz), 5.98 (1H, s), 6.87–6.91 (1H, m), 6

. 99-7. 04 (2H, m), 7. 13-7. 17 (2H, m), 7. 23-  
7. 32 (3H, m), 7. 32-7. 37 (2H, m), 7. 38-7. 46  
(2H, m), 8. 13-8. 17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]<sup>+</sup>

5

#### 実施例 2 1

化合物例 1046 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>  
: H; R<sup>5</sup>: 4-PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 97 (3H, d, J=6. 9Hz), 0. 9  
10 7 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 70-1. 88 (1H, m), 3. 06  
(1H, dd, J=11. 3, 14. 1Hz), 3. 13 (2H, t, J=7.  
0Hz), 3. 42 (1H, dd, J=2. 2, 14. 1Hz), 3. 50 (1  
H, ddd, J=2, 2, 4. 9, 11. 3Hz), 4. 22 (2H, t, J=  
7. 0Hz), 5. 79 (1H, s), 6. 71-6. 75 (1H, m), 6.  
15 94 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 20-7. 40 (9H, m), 8. 1  
0-8. 15 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 436 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 2 2

20 化合物例 1047 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>  
: H; R<sup>5</sup>: 3-OH-3-Me-Bu; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 94 (3H, d, J=6. 8Hz), 0. 9  
5 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 33 (6H, s), 1. 64-1. 75  
(1H, m), 2. 02 (1H, t, J=6. 2Hz), 2. 43 (1H, dd  
25 , J=10. 7, 13. 9Hz), 2. 89 (1H, dd, J=2. 2, 13.  
9Hz), 3. 04 (1H, ddd, J=2. 2, 5. 2, 10. 7Hz), 4  
. 22 (1H, t, J=6. 2Hz), 5. 59 (1H, s), 6. 59-6.  
63 (1H, m), 6. 94 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 03-7. 1  
2 (2H, m), 7. 35 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 61-7. 64



(1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 386 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 23

#### 5 化合物例 1050 の製造

ジアステレオマー a (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-nPrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-0.97 (9H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J=10.8, 13.9 Hz),  
10 2.89 (1H, dd, J=2.2, 13.9 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.62 (1H, s), 6.52-6.57 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00-7.12 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62-7.65 (1H, m)

15 FAB-MS ( $m/e$ ) : 399 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー b (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-nPrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85-1.00 (9H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.73-2.89 (3H, m),  
20 4.50 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.72-6.73 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.50-7.53 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 399 [M+H]<sup>+</sup>

25

### 実施例 24

#### 化合物例 1051 の製造

ジアステレオマー a (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph; n=2)

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.53–1.65 (2H, m), 1.74–1.89 (1H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=11.3, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.33 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.35 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=2.3, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, ddd,  $J=2.3, 5.4, 11.3\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.59 (1H, brs), 6.69–6.72 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.35–7.41 (2H, m), 8.13–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマーb ( $\text{Ar}:\text{Ph}$ ;  $\text{R}^1:\text{H}$ ;  $\text{R}^2:\text{H}$ ;  $\text{R}^3:\text{i-Pr}$ ;  $\text{R}^4:\text{H}$ ;  $\text{R}^5:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.51–1.71 (2H, m), 1.89–2.00 (1H, m), 2.97–3.04 (1H, m), 3.31 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.33 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.40–3.50 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.60 (1H, brs), 6.91–6.96 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.45–7.52 (2H, m), 8.14–8.19 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 25 実施例 25

### 化合物例 1052 の製造

ジアステレオマーa ( $\text{Ar}:\text{Ph}$ ;  $\text{R}^1:\text{H}$ ;  $\text{R}^2:\text{H}$ ;  $\text{R}^3:\text{i-Pr}$ ;  $\text{R}^4:\text{H}$ ;  $\text{R}^5:3\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.9

9 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52-1.65 (2H, m), 1.75-1.89 (1H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=11.5, 14.4\text{ Hz}$ ), 3.31 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.33 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.46 (1H, dd,  $J=2.2, 14.4\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, ddd,  $J=2.2, 5.0, 11.5\text{ Hz}$ ), 4.51 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.61 (1H, brs), 6.69-6.73 (1H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.33-7.43 (3H, m), 8.13-8.17 (1H, m)

10 FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 3-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph;  $n=2$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.50-1.65 (2H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 3.01 (1H, ddd,  $J=3.6, 5.5, 8.9\text{ Hz}$ ), 3.29 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.32 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J=8.8, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.46 (1H, dd,  $J=3.6, 14.3\text{ Hz}$ ), 4.48 (3H, s), 5.84 (1H, s), 6.59 (1H, brs), 6.85-6.89 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.94 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.46-7.53 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[M+H]^+$

25

## 実施例 26

### 化合物例 1053 の製造

ジアステレオマーa (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 2-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.75 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.37–1.52 (2H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 3.02–3.22 (2H, m), 3.49 (1H, dd,  $J=2.2, 7.2\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, m), 4.21 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 6.38 (1H, s), 6.65–6.69 (1H, m), 6.69 (1H, brs), 6.83 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.34–7.44 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.10–8.14 (1H, m)

10 FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマーb ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:2\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.77 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.30–1.51 (2H, m), 2.03–2.13 (1H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 3.08–3.23 (2H, m), 3.59–3.62 (2H, m), 4.21 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6.27 (1H, s), 6.73–6.76 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, brs), 7.17 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.42–7.49 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.05–8.09 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 25 実施例27

### 化合物例1091の製造

ジアステレオマーa ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:3\text{-Cl}, 4\text{-Me-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.9

8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.72-1.88 (1H, m), 2.41  
 (3H, s), 3.04 (1H, dd,  $J=11.3, 14.2$  Hz), 3.4  
 4 (1H, dd,  $J=2.3, 14.2$  Hz), 3.45-3.55 (1H, m  
 ), 5.87 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 7.15 (1H  
 5 , dd,  $J=1.6, 7.8$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=7.8$  Hz),  
 7.35-7.45 (3H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 364/366  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar:Ph;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$   
 ;  $R^5:3-C1, 4-Me-Ph$ ;  $n=2$ )

10  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 0.9  
 9 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90-2.01 (1H, m), 2.38  
 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.40-3.50 (2H,  
 m), 5.99 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.03 (1H, dd,  
 $J=1.6, 7.8$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.36  
 15 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.47-7.50 (2H, m), 8.13-  
 8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 364/366  $[M+H]^+$

## 実施例 28

### 20 化合物例 1097 の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$   
 ;  $R^5:3-HO-4-Me-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.9  
 7 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.28  
 25 (3H, s), 3.07 (1H, dd,  $J=11.3, 14.3$  Hz), 3.4  
 2 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3$  Hz), 3.46-3.52 (1H, m  
 ), 5.77 (1H, s), 6.67-6.87 (3H, m), 7.16 (1H  
 , d,  $J=7.6$  Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 8.11-8.1  
 4 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>:3-HO-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
5 8 (3H, d, J=6.7Hz), 1.92-2.03 (1H, m), 2.25  
(3H, s), 2.94-3.02 (1H, m), 3.48-3.52 (2H,  
m), 5.75 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=1.5Hz), 6.8  
0 (1H, dd, J=1.5, 7.6Hz), 6.95-6.98 (1H, m)  
, 7.12 (1H, d, J=7.6Hz), 7.45-7.48 (2H, m),  
10 8.12-8.15 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例29

### 化合物例1098の製造

15 ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>:3-PhCH<sub>2</sub>O-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.7Hz), 0.9  
6 (3H, d, J=6.7Hz), 1.72-1.85 (1H, m), 2.32  
(3H, s), 3.07 (1H, dd, J=11.6, 14.2Hz), 3.4  
20 2 (1H, dd, J=2.2, 14.2Hz), 3.47-3.54 (1H, m)  
, 5.06 (1H, d, J=2.8Hz), 5.06 (1H, d, J=2.8  
Hz), 5.79 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=1.9, 6.9H  
z), 6.91-6.94 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=7.6Hz  
, 7.30-7.43 (7H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

25 FAB-MS (m/e) : 436 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>:3-PhCH<sub>2</sub>O-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.9Hz), 0.9  
7 (3H, d, J=6.7Hz), 1.92-2.01 (1H, m), 2.30

(3H, s), 2.92-2.98 (1H, m), 3.39-3.53 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.82-6.90 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.29-7.49 (7H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

5 FAB-MS (m/e) : 436 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例30

化合物例1099の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-MeO-4-Me-Ph; n=2)

10 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.94-2.07 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.95-3.02 (1H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.79-6.82 (2H, m), 6.92-6.95 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=7.3

15 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例31

化合物例1101の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-vinyl-4-Me-Ph; n=2)

20

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.90-2.02 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J=1.3, 10.9 Hz), 5.59 (1H, dd, J=1.3, 17.4 Hz), 5.81 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J=10.9, 17.4 Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=1.9, 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.14-8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 356  $[M+H]^+$

### 実施例32

化合物例1102の製造 ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4$

5 :  $H; R^5:3-iPrO-4-Me-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.9  
8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1  
. 29 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.95-2.08 (1H, m), 2.  
21 (3H, s), 2.93-3.02 (1H, m), 3.41-3.54 (2  
10 H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.78  
-6.81 (2H, m), 6.92-6.94 (1H, m), 7.14 (1H,  
d,  $J=7.9$  Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 8.12-8.15  
(1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 388  $[M+H]^+$

15

### 実施例33

化合物例1106の製造

ジアステレオマーa ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H$   
;  $R^5:3-OH-4-MeO-Ph; n=2$ )

20  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.9  
7 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.71-1.82 (1H, m), 3.06  
(1H, dd,  $J=11.5, 14.3$  Hz), 3.41 (1H, dd,  $J=2$   
. 2, 14.3 Hz), 3.50 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.8, 11.$   
5 Hz), 3.93 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.77 (1H, m  
25 ), 6.85-6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)  
, 7.35-7.38 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 362  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H$   
;  $R^5:3-OH-4-MeO-Ph; n=2$ )



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.90–2.04 (1H, m), 2.93–3.01 (1H, m), 3.38–3.52 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.94–6.99 (2H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 8.11–8.14 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 34

#### 10 化合物例 1107 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : \text{Ph}$ ;  $\text{R}^1 : \text{H}$ ;  $\text{R}^2 : \text{H}$ ;  $\text{R}^3 : i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4 : \text{H}$ ;  $\text{R}^5 : 4\text{-OH-3-I-Ph}$ ;  $n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.53–1.82 (1H, m), 2.40 (1H, dd,  $J=10.8, 13.9\text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, dd,  $J=2.2, 13.9\text{ Hz}$ ), 3.00 (1H, ddd,  $J=2.2, 5.0, 10.8\text{ Hz}$ ), 5.60 (1H, s), 6.58–6.65 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.03–7.16 (2H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=1.7, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.61–7.67 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 426  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマー b ( $\text{Ar} : \text{Ph}$ ;  $\text{R}^1 : \text{H}$ ;  $\text{R}^2 : \text{H}$ ;  $\text{R}^3 : i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4 : \text{H}$ ;  $\text{R}^5 : 4\text{-OH-3-I-Ph}$ ;  $n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.93–2.04 (1H, m), 2.76–2.88 (3H, m), 5.65 (1H, s), 6.76–6.80 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12–7.20 (2H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.50–7.54 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

FAB-MS (m/e) : 426 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 35

化合物例 1108 の製造 (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup>  
5 : H ; R<sup>5</sup> : 3-I-4-OH-Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 1.0  
1 (3H, d, J=6.8Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.92  
-3.04 (1H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 5.79 (1H,  
s), 6.90-7.00 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz  
10 ), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 7.45-7.52 (  
2H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz), 8.12-8.18 (1  
H, m)

FAB-MS (m/e) : 458 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例 36

化合物例 1109 の製造 (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup>  
: H ; R<sup>5</sup> : 5-I-2-OH-Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, d, J=6.9Hz), 1.0  
0 (3H, d, J=6.8Hz), 1.82-1.94 (1H, m), 3.13  
20 (1H, dd, J=11.6, 14.8Hz), 3.46 (1H, dd, J=2  
.0, 14.8Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 6.08 (1H, s  
, 6.71 (1H, d, J=8.6Hz), 7.07-7.13 (2H, m)  
, 7.48-7.59 (3H, m), 8.16-8.20 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 457 [M+H]<sup>+</sup>

25

実施例 37

化合物例 1110 の製造 (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup>  
: H ; R<sup>5</sup> : 2-I-5-OH-Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9

9 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.90–2.00 (1H, m), 2.95–3.04 (1H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 4.75 (1H, bs), 5.77 (1H, s), 6.60–6.65 (1H, m), 6.85–7.00 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45–7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.13–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 458  $[M+H]^+$

### 実施例 38

#### 10 化合物例 1112 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-Br-4-OMe-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.75–1.85 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=11.3, 14.1$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=2.3, 14.1$  Hz), 3.46–3.53 (1H, m), 3.94 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.72–6.76 (1H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5$  Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 380, 382  $[M+H]^+$

ジアステレオマー b ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-Cl, 4-MeO-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90–2.10 (1H, m), 3.00 (1H, ddd,  $J=3.4, 5.6, 9.0$  Hz), 3.41 (1H, dd,  $J=9.0, 14.3$  Hz), 3.47 (1H, dd,  $J=3.4, 14.3$  Hz), 3.91 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.93–6.97 (1H, m), 7.08 (1H, dd,  $J$

=1.6, 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48–7.51 (2H, m), 8.14–8.18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 380/382 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 実施例39

### 化合物例1113の製造

ジアステレオマー-a (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-Br-4-OMe-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.9  
10 8 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.73–1.88 (1H, m), 3.05  
(1H, dd, J=11.4, 14.3 Hz), 3.44 (1H, dd, J=2  
.3, 14.3 Hz), 3.49 (1H, ddd, J=2.3, 4.9, 11.  
4 Hz), 3.94 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.73–6.77  
(1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (1H, dd  
15 , J=2.1, 8.5 Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.63 (1  
H, d, J=2.1 Hz), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 424/426 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー-b (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-Br, 4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.0  
20 0 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.89–2.01 (1H, m), 3.00  
(1H, ddd, J=3.5, 5.7, 9.0 Hz), 3.40 (1H, dd,  
J=9.0, 14.3 Hz), 3.47 (1H, dd, J=3.5, 14.3 Hz),  
3.91 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.87 (1H, d, J  
25 =8.6 Hz), 6.94–6.98 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J  
=2.0, 8.6 Hz), 7.46–7.54 (2H, m), 7.62 (1H,  
d, J=2.0 Hz), 8.14–8.18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 424/426 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 40

化合物例 1114 の製造

ジステレオマー a (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-OMe-3-I-Ph ; n=0)

5     <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.65-1.78 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J=10.8, 13.9 Hz), 2.89 (1H, dd, J=2.2, 13.9 Hz), 3.01 (1H, ddd, J=2.2, 5.3, 10.8 Hz), 3.91 (3H, s), 5.60 (1H, s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=2.0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 440 [M+H]<sup>+</sup>

15     ジステレオマー b (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-OMe-3-I-Ph ; n=0)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.92-2.04 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.3, 8.5 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.82 (1H, d, J=2.3 Hz)

FAB-MS (m/e) : 440 [M+H]<sup>+</sup>

## 25     実施例 41

化合物例 1116 の製造

ジステレオマー a (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-OMe-3-I-Ph ; n=2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.9

8 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.65-1.87 (1H, m), 3.05  
 (1H, dd, J=11.4, 14.5 Hz), 3.44 (1H, dd, J=2  
 .3, 14.5 Hz), 3.44-3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s  
 ), 5.83 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.86 (1H  
 5, d, J=8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz),  
 7.38-7.42 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.0 Hz), 8  
 .12-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 472 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー-b (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H  
 10; R<sup>5</sup>: 3-I, 4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.9  
 8 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.99  
 (1H, ddd, J=3.4, 5.7, 9.1 Hz), 3.40 (1H, dd,  
 J=9.1, 14.4 Hz), 3.47 (1H, dd, J=3.4, 14.4 H  
 15z), 3.89 (1H, s), 5.77 (1H, s), 6.79 (1H, d, J  
 =8.5 Hz), 6.94-6.97 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J  
 =2.1, 8.5 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.85 (1H,  
 d, J=2.1 Hz), 8.14-8.18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 472 [M+H]<sup>+</sup>

20

#### 実施例 42

##### 化合物例 1117 の製造

ジアステレオマー-a (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H  
 ; R<sup>5</sup>: 2-I, 5-MeO-Ph; n=2)

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.9  
 9 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.72-1.85 (1H, m), 3.06  
 (1H, dd, J=11.4, 14.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J=1  
 .7, 14.4 Hz), 3.48-3.54 (1H, m), 3.86 (3H, s  
 ), 5.88 (1H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 6.82 (1H

, dd,  $J=1.7, 7.9\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ),  
7.37-7.42 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8  
.13-8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 472  $[M+H]^+$

- 5 ジアステレオマーb ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$   
;  $R^5: 2-I, 5-MeO-Ph; n=2$ )

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.0  
0 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.90-2.05 (1H, m), 2.95  
-3.02 (1H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 3.83 (3H,  
10 s), 5.84 (1H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=1.9, 8.2\text{ Hz}$   
) , 6.84 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 6.91-6.95 (1H, m)  
, 7.46-7.53 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ),  
8.14-8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 472  $[M+H]^+$

15

#### 実施例43

##### 化合物例1118の製造

ジアステレオマーa ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$   
;  $R^5: 5-I-2-MeO-Ph; n=2$ )

20  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.9  
7 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.75-1.89 (1H, m), 3.02  
(1H, dd,  $J=11.4, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.46 (1H, dd,  $J=2$   
.3, 14.3 Hz), 3.48-3.54 (1H, m), 3.65 (3H, s  
) , 6.08 (1H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 6.67 (1H  
25 , d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.33-7.42 (2H, m), 7.63 (1H,  
dd,  $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8  
.11-8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 472  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$

; R<sup>5</sup>: 5-I-2-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.8Hz), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 1.88-2.02 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.52 (2H, d, J=6.4Hz), 3.72 (5 3H, s), 5.92 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 471 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 実施例 44

化合物例 1119 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-I-4-EtO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.5Hz), 1.02 (3H, d, J=6.5Hz), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 1.5 90-2.05 (1H, m), 2.92-3.08 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 5.79 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=4.9, 8.1Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=4.9Hz), 8.13-8.18 20 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 486 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 45

化合物例 1120 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-I-4-iPrO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=7.0Hz), 1.00 (3H, d, J=6.5Hz), 1.40 (3H, d, J=5.8Hz), 1.40 (3H, d, J=5.8Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 4.50-4



. 62 (1H, m), 5.76 (1H, s), 6.78 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=1.9$ , 7.9 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.13-8.16 (1H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ) : 500  $[M+H]^+$

#### 実施例 46

化合物例 1121 の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-I-4-nPrO-Ph; n=2$ )

10  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-2.00 (3H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.98 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.76 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5$  Hz), 7.47-7.50 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.13-8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 500  $[M+H]^+$

#### 20 実施例 47

化合物例 1122 の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-I-4-nBuO-Ph; n=2$ )

25  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.02 (9H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.78 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.14-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 514 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 48

化合物例 1123 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>

5 : H; R<sup>5</sup>: 3-I-4-(2-Me) PhO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-1.02 (9H, m), 1.30-1.36 (3H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 5.78 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97-6.99 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 514 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 実施例 49

化合物例 1124 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>

: H; R<sup>5</sup>: 3-I, 4-PhCH<sub>2</sub>O-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.86-2.00 (1H, m), 2.99 (1H, ddd, J=3.4, 5.7, 9.4 Hz), 3.39 (1H, dd, J=9.4, 14.3 Hz), 3.47 (1H, dd, J=3.4, 14.3 Hz), 5.16 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.46-7.52 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.13-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 548 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 50

化合物例1125の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4$   
:  $\text{H} ; \text{R}^5 : 3\text{-Br}, 4\text{-PhCH}_2\text{CH}_2\text{O-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.72-1.87 (1H, m), 3.04  
5 (1H, dd,  $J=11.4, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=2.3, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.48 (1H, ddd,  $J=2, 3, 5.0, 11.4\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.83 (1H, s), 6.70-6.74 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.20-7.43 (8H, m), 7.6  
10 1 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11-8.15 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ) : 514, 516  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例51

化合物例1126の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4$   
15 :  $\text{H} ; \text{R}^5 : 3\text{-Cl}, 4\text{-PhCH}_2\text{CH}_2\text{O-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.72-1.84 (1H, m), 3.04  
(1H, dd,  $J=11.4, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=2.3, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.48 (1  
20 H, ddd,  $J=2, 3, 5.0, 11.4\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.83 (1H, s), 6.70-6.74 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.23-7.43 (7H, m), 7.44 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.12-8.15 (1H, m)  
25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 470/472  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例52

化合物例1127の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4$   
:  $\text{H} ; \text{R}^5 : 4\text{-OMe-3-Ph-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.90–2.03 (1H, m), 3.02 (1H, ddd,  $J=3.3, 5.7, 9.2\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=9.2, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.49 (1H, dd,  $J=3.3, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 5.84 (1H, s), 7.22–7.26 (1H, m), 7.28–7.34 (2H, m), 7.36–7.42 (2H, m), 7.46–7.54 (4H, m), 8.14–8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例 53

化合物例 1128 の製造 ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:4\text{-OMe-3(2-pyridyl)-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.90–2.03 (1H, m), 2.99 (1H, ddd,  $J=3.6, 5.6, 8.7\text{ Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=8.7, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, dd,  $J=3.6, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.99–7.04 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.18–7.23 (1H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.44–7.49 (2H, m), 7.67–7.74 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=1.8, 8.5\text{ Hz}$ ), 8.12–8.16 (1H, m), 8.66–8.69 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 25 実施例 54

化合物例 1129 の製造 ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:4\text{-OMe-3(3-pyridyl)-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.88–2.02 (1H, m), 3.05

(1H, ddd,  $J=3.3, 5.7, 9.1$  Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J=3.3, 14.3$  Hz), 3.84 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=1.9, 7.3$  Hz), 7.01–7.07 (1H, m), 7.25–7.34 (3H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.82–7.87 (1H, m), 8.16–8.20 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.76 (1H, s)

FAB-MS ( $m/e$ ): 423  $[M+H]^+$

#### 10 実施例 55

化合物例 1130 の製造 (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 4-OMe-3-(4-pyridyl)-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.87–2.00 (1H, m), 3.06 (1H, ddd,  $J=3.4, 5.7, 9.2$  Hz), 3.40 (1H, dd,  $J=9.2, 14.3$  Hz), 3.47 (1H, dd,  $J=3.4, 14.3$  Hz), 3.85 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.98–7.06 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 7.46 (2H, dd,  $J=1.7, 4.5$  Hz), 7.49–7.52 (2H, m), 8.16–8.21 (1H, m), 8.60 (2H, dd,  $J=1.7, 4.5$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ): 423  $[M+H]^+$

#### 実施例 56

化合物例 1131 の製造 (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 3-COOMe-4-MeO-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90–2.01 (1H, m), 2.94–3.04 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.90–7.00 (2

H, m), 7.45–7.52 (2H, m), 7.65–7.80 (2H, m),  
8.12–8.20 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 404 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 実施例57

化合物例1136の製造 (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:3-COhydroxyindolyl-4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=7.0Hz), 1.0  
10 0 (3H, d, J=6.6Hz), 1.85–2.00 (1H, m), 3.05  
–3.25 (3H, m), 3.35–3.50 (4H, m), 3.85 (3H,  
s), 5.79 (1H, s), 6.90–7.25 (7H, m), 7.40–7.  
.55 (2H, m), 8.10–8.20 (1H, m), 8.25–8.35 (  
1H, m)

15 FAB-MS (m/e) : 491 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例58

化合物例1137の製造 (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:4-PhCOO-Ph; n=2)

20 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 1.0  
1 (3H, d, J=6.9Hz), 1.90–2.05 (1H, m), 2.95  
–3.05 (1H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 5.88 (1H,  
s), 6.96–7.00 (1H, m), 7.20–7.32 (2H, m), 7  
.45–7.56 (4H, m), 7.62–7.70 (1H, m), 7.92 (  
25 1H, s), 8.15–8.18 (1H, m), 8.27 (2H, d, J=8.  
6Hz)

FAB-MS (m/e) : 562 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例59

化合物例1139の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 4-(4\text{-N3})\text{-PhCOO-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.85-2.00 (1H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.48-7.55 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.15-8.18 (1H, m), 8.26 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 603  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例60

##### 化合物例1146の製造

ジアステレオマーa ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 3\text{-I}, 4\text{-nPrNHCOCH}_2\text{O-Ph} ; n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.00 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.55-1.74 (3H, m), 2.49 (1H, dd,  $J=10.8, 13.9\text{Hz}$ ), 2.89 (1H, dd,  $J=2.2, 13.9\text{Hz}$ ), 3.01 (1H, ddd,  $J=2.2, 5.1, 10.8\text{Hz}$ ), 3.35-3.42 (2H, m), 4.54 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.54-6.58 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.15 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ ), 7.63-7.66 (1H, m), 7.88 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 525  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマーb ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 3\text{-I}, 4\text{-nPrNHCOCH}_2\text{O-Ph} ; n=0$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90-1.05 (9H, m), 1.55-1

. 70 (2H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m),  
 5 7.83 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 525  $[M+H]^+$

#### 実施例 61

##### 化合物例 1147 の製造

10 ジアステレオマー a ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-I, 4-n-PrNHCOCH_2O-Ph; n=2$ )

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=11.8, 14.7\text{ Hz}$ ), 3.38 (1H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.40 (1H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.42-3.52 (2H, m), 4.56 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 6.82 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, br s), 7.37 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.37-7.43 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.13-8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

ジアステレオマー b ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-I, 4-n-PrNHCOCH_2O-Ph; n=2$ )

25  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.00 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.53-1.70 (2H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.30-3.49 (4H, m), 4.52 (1H, s), 5.79 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.93



-7.00 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.18 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3$  Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.15-8.19 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

5

## 実施例62

### 化合物例1148の製造

ジステレオマーa ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 2-I, 5-n-PrNHCOCH_2O-Ph; n=2$ )

10  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.55-1.69 (2H, m), 1.71-1.86 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=11.8, 14.7$  Hz), 3.36 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.38 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.45-3.50 (1H, m), 3.47 (1H, dd,  $J=2.4, 14.7$  Hz), 4.51 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.82 (1H, dd,  $J=1.8, 8.0$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.04 (1H, brs), 7.36-7.46 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.14-8.18 (1H, m)

20 FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

ジステレオマーb ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 2-I, 5-n-PrNHCOCH_2O-Ph; n=2$ )

25  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 4.43 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.82 (1H, s), 6.70 (1H, dd,  $J=1.3, 8.2$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.03 (1H, brs), 7.49-7.54 (

2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.16–8.20 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

## 5 実施例63

化合物例1149の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 5-I-2-n-PrNHCOCH_2O-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.75 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.32–1.47 (2H, m), 1.77–1.89 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=11.8, 14.8$  Hz), 3.05–3.20 (2H, m), 3.51 (1H, dd,  $J=2.2, 14.8$  Hz), 3.48–3.58 (1H, m), 4.16 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.35 (1H, s), 6.56–6.64 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.66–6.69 (1H, m), 7.37–7.46 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=1.9, 8.5$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.10–8.14 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

20

## 実施例64

化合物例1150の製造

ジアステレオマーa ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-CH_2OH-4-OMe-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.70–1.85 (1H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=11.4, 14.4$  Hz), 3.43 (1H, dd,  $J=2.2, 14.4$  Hz), 3.45–3.49 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.73–6.76 (1H

, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.27–7.39 (4H, m), 8.12–8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 376  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$   
5 ;  $R^5: 3-CH_2OH-4-MeO-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.90–2.00 (1H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.38–3.52 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.93–6.96 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=2.0, 8.3$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.45–7.48 (2H, m), 8.13–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 376  $[M+H]^+$

#### 15 実施例65

化合物例1151の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; R^5: 3-(1,2-dihydroxyethyl)-4-Me-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.92–0.98 (6H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.75–3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.00–5.08 (1H, m), 5.78 (1H, s), 6.86 (1H, dd,  $J=1.5, 9.1$ ), 6.95–7.02 (1H, m), 7.12–7.23 (1H, m), 7.45–7.55 (3H, m)  
25 ), 8.15–8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 406  $[M+H]^+$

#### 実施例66

化合物例1152の製造 ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4$

: H; R<sup>5</sup>: 3-CH<sub>2</sub>OMe-4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.90-2.05 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.45-3.52 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

10 FAB-MS (m/e): 390 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例67

化合物例1153の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>Me-4-MeO-Ph; n=2)

15 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.90-2.04 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.02-3.12 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.27-4.30 (2H, m), 4.91-4.92 (1H, m), 5.77 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 8.16-8.19 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 453 [M+H]<sup>+</sup>

#### 25 実施例68

化合物例1154の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-CH<sub>2</sub>NMeSO<sub>2</sub>Me-4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.90-2.01 (1H, m), 2.79

(3H, s), 2.81 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.76 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.5Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.3, 8.5Hz), 7.35 (1H, d, J=2.3Hz), 7.47-7.52 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 467 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 69

- 10 化合物例 1155 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-(4-CH<sub>2</sub>OH) Ph-4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.36-7.60 (6H, m), 8.14-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 452 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 実施例 70

化合物例 1156 の製造 (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-MeSO<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.7Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7Hz), 1.90-2.01 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.81 (H, S), 3.05 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.21 (1H, d, J=14.0Hz), 4.31 (1H, d, J=14.0Hz), 5.79 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.19-7.20 (2H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 8.16-8.19 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 451  $[M+H]^+$

# 実施例 7 1

化合物例 1161 の製造 ( $Ar : 7-HO-Ph ; R^1 : H ; R^2 : H ; R^3 : i$

5  $-Pr ; R^4 : H ; R^5 : Ph ; n=0$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.55-1.75 (1H, m), 2.48 (1H, dd,  $J=10.8, 13.9$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J=2.2, 13.9$  Hz), 3.00-3.08 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.03 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=2.6, 8.3$  Hz), 7.24-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.3$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 300  $[M+H]^+$

# 15 実施例 7 2

化合物例 1162 の製造 (3-イソプロピル-7-メトキシ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1 $\lambda^6$ , 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオン)

水素化ナトリウム (1.75 g, 43.9 mmol) を 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (5.00 g, 21.9 mmol) のジメチルホルムアミド (20.0 ml) 溶液にゆっくり加え、室温で 30 分攪拌した。ジメチルチオカルバモイルクロライド (3.13 g, 25.2 mmol) を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 2N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル (80/20) を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、所望の淡黄色固体 O- (2-ベンゾイル-4-メトキシフェニル) N, N-ジメチルカルバモチオエート (2.81 g, 8.90 mmol) を得た (収率 41%)。

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.09 (3H, s), 3.28 (3H, s),

3. 87 (3H, s), 6. 73 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6. 82 (1H, dd,  $J=8.6, 2.4$  Hz), 7. 38–7. 56 (4H, m), 7. 74–7. 78 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 316  $[M+H]^+$

- 5 工程1の生成物 (2. 73 g, 8. 66 mmol) をフェニルエーテル (4. 0 g) に懸濁し、260℃で30分加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をシリカゲル上で、ヘキサン、次いでヘキサン/酢酸エチル (80/20) を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、淡黄色固体のS-(2-ベンゾイル-4-メトキシフェニル) N, N-ジメチルカルバモチオエート (2. 11 g, 5. 96 mmol) を得た (収率77%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 89 (6H, s), 3. 88 (3H, s), 6. 96 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5$  Hz), 7. 20 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7. 38–7. 45 (3H, m), 7. 51–7. 57 (1H, m), 7. 76–7. 80 (2H, m)

- 15 FAB-MS ( $m/e$ ): 316  $[M+H]^+$

- 工程2の生成物 (3. 14 g, 9. 96 mmol) をメタノール (40. 0 ml) に溶解し、10N水酸化ナトリウム水溶液 (10. 0 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を2, 6-ルチジン (6. 0 ml) に溶解し、実施例1の工程1で得られた2-イソプロピルアジリジン (1. 5 ml) を室温で滴下した。添加終了後、混合物を室温で3時間攪拌し、濃塩酸 (2. 0 ml) を添加した。添加終了後、混合物を3時間共沸させ、減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で回収し、溶液を酢酸エチルで2回抽出した。集めた抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル (90/10) を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、淡黄色の油状物質3-イソプロピル-7-メトキシ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 42 g, 4. 57 mmol) を得た (収率46%)。  $^1\text{H NMR}$  は、提示された構造と一致した。
- 25

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 2.00–2.13 (1H, m), 3.01 (1H, ddd,  $J=12.2, 6.5, 3.9\text{ Hz}$ ), 3.29 (1H, dd,  $J=12.2, 11.1\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=11.1, 3.9\text{ Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.31–7.43 (3H, m), 7.58–7.64 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 工程3の生成物 (1.42 g, 4.57 mmol) のトリフルオロ酢酸 (15.0 ml) 溶液に、30%過酸化水素水 (2.5 ml) を約0℃の温度で添加した。添加終了後、混合物を室温で一晩攪拌し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣 (1.63 g

15 のうち502 mg) および4N塩化水素1, 4-ジオキサン溶液 (14.0 ml) を混合し、亜鉛粉末 (0.81 mg, 12.4 mmol) を徐々に添加した。混合液を一晩室温で攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、セライトで濾過した。酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル (

20 80/20) を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに供し、3-イソプロピル-7-メトキシ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1 $\lambda$ <sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオンのジアステレオマー a (82.0 mg, 0.237 mmol, 収率17%) および b (141.9 mg, 0.411 mmol, 収率29%) を淡黄色の油状生成物として得た。

25 ジアステレオマー a

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.73–1.88 (1H, m), 3.08 (1H, dd,  $J=11.4, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.51 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.8, 11.$



4 Hz), 3.83 (3H, s), 5.80 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.9, 8.6 Hz), 7.33-7.45 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.9 Hz)

FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

5 ジアステレオマー b

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.88-2.02 (1H, m), 2.97 (1H, ddd, J=3.5, 5.5, 9.1 Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.1, 14.5 Hz), 3.49 (1H, dd, J=3.5, 14.5 Hz), 3.86 (3H, s), 5.78 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 7.26-7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

15 以下に実施例 7 2 と同様にして得た化合物の物理定数を示す。

実施例 7 3

化合物例 1160 の製造 (Ar : 6-MeO-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.80-1.98 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.35 (1H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.1, 8.0 Hz)

25 FAB-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 7 4

化合物例 1163 の製造

ジアステレオマー a (Ar : 9-OMe-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-

Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 3.25-3.50 (3H, m), 3.93 (3H, s), 6.01 (1H, s), 6.32 (1H, d, J=7.9Hz), 6.92 (1H, d, J=8.1Hz), 7.22-7.40 (6H, m)

FAB-MS (m/e): 346 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar: 9-OMe-Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

10 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.96 (3H, d, J=6.5Hz), 1.85-1.98 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.60 (1H, dd, J=3.7, 14.8Hz), 3.74 (1H, dd, J=10.1, 14.8Hz), 3.99 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.27 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96  
15 (1H, d, J=8.2Hz), 7.18-7.48 (6H, m)

FAB-MS (m/e): 346 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例75

### 化合物例1165の製造

20 ジアステレオマーa (Ar: 8-OH-Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.9Hz), 0.98 (3H, d, J=6.9Hz), 1.73-1.88 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=11.3, 14.3Hz), 3.43 (1H, dd, J=2.2, 14.3Hz), 3.51 (1H, ddd, J=2.2, 4.7, 11.3Hz), 5.77 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=8.4Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.7, 8.4Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.7Hz)

FAB-MS (m/e): 332 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー b (Ar : 8-OH-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.8Hz) , 0.9  
9 (3H, d, J=6.7Hz) , 1.88-2.03 (1H, m) , 3.00  
5 (1H, ddd, J=3.6, 5.7, 9.0Hz) , 3.45 (1H, dd,  
J=9.0, 14.3Hz) , 3.52 (1H, dd, J=3.6, 14.3H  
z) , 5.75 (1H, s) , 6.77 (1H, d, J=8.4Hz) , 6.9  
2 (1H, dd, J=2.7, 8.4Hz) , 7.28-7.40 (5H, m)  
, 7.66 (1H, d, J=2.7Hz)

10 FAB-MS (m/e) : 332 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 76

##### 化合物例 1166 の製造

ジアステレオマー a (Ar : 9-OH-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
15 r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.6Hz) , 0.9  
8 (3H, d, J=6.6Hz) , 1.75-1.85 (1H, m) , 3.32  
(1H, dd, J=11.5, 14.1Hz) , 4.45 (1H, dd, J=2  
.1, 14.1Hz) 3.45-3.55 (1H, m) , 5.89 (1H, s)  
20 , 6.14 (1H, d, J=7.6Hz) , 6.86 (1H, d, J=8.6H  
z) , 7.18 (1H, dd, J=7.6, 8.6Hz) , 7.30-7.41  
(5H, m) , 10.36 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 332 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー b (Ar : 9-OH-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
25 r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.9Hz) , 1.0  
0 (3H, d, J=6.9Hz) , 1.95-2.05 (1H, m) , 2.95  
-3.05 (1H, m) , 3.49-3.65 (2H, m) , 5.90 (1H,  
s) , 6.31 (1H, d, J=7.9Hz) , 6.94 (1H, d, J=8.

4 Hz), 7.25–7.45 (6H, m), 10.0 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 332 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 77

### 5 化合物例 1167 の製造

ジアステレオマー a (Ar : 8-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J=7.6 Hz) 0.98 (3H, d, J=7.2 Hz), 0.98 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.52–1.65 (2H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J=11.4, 14.3 Hz), 3.29 (1H, t, J=6.3 Hz), 3.38 (1H, t, J=6.3 Hz), 3.44 (1H, dd, J=2.1, 14.3 Hz), 3.52 (1H, ddd, J=2.1, 4.8, 11.4), 4.48 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.52 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 7.32–7.45 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=2.8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 431 [M+H]<sup>+</sup>

20 ジアステレオマー b (Ar : 8-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.53–1.68 (2H, m), 1.92–2.02 (1H, m), 2.97 (1H, ddd, J=3.5, 5.8, 12.1 Hz), 3.31 (1H, t, J=6.8 Hz), 3.34 (1H, t, J=6.8 Hz), 3.45 (1H, dd, J=12.1, 14.4 Hz), 3.50 (1H, dd, J=3.5, 14.4 Hz), 4.52 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.54 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 7.29–7.42 (5H, m), 7.74 (1H,

d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 431  $[M+H]^+$

#### 実施例 78

##### 5 化合物例 1168 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar : 9-Me-Ph$ ;  $R^1 : H$ ;  $R^2 : H$ ;  $R^3 : i-Pr$ ;  $R^4 : H$ ;  $R^5 : Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 1.72–1.85 (1H, m), 2.79  
10 (3H, s), 3.20 (1H, dd,  $J = 11.3, 14.5 \text{ Hz}$ ), 3.38 (1H, dd,  $J = 2.1, 14.5 \text{ Hz}$ ) 3.47–3.52 (1H, m),  
6.13 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.11–7.20 (2H, m), 7.25–7.45 (5H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 330  $[M+H]^+$

15 ジアステレオマー b ( $Ar : 9-Me-Ph$ ;  $R^1 : H$ ;  $R^2 : H$ ;  $R^3 : i-Pr$ ;  $R^4 : H$ ;  $R^5 : Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 1.87–1.99 (1H, m), 2.79  
(3H, s), 2.95–3.04 (1H, m), 3.60–3.68 (2H,  
20 m), 5.64 (1H, s), 6.56–6.62 (1H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.32–7.41 (5H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 330  $[M+H]^+$

#### 実施例 79

##### 25 化合物例 1169 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar : 7-Cl-Ph$ ;  $R^1 : H$ ;  $R^2 : H$ ;  $R^3 : i-Pr$ ;  $R^4 : H$ ;  $R^5 : Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.73–1.89 (1H, m), 3.06

(1H, dd,  $J=11.4, 14.3$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3$  Hz), 3.47–3.55 (1H, m), 5.85 (1H, s), 6.67 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz), 7.35–7.50 (5H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 350/352 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar : 7-Cl-Ph;  $R^1$  : H;  $R^2$  : H;  $R^3$  : i-Pr;  $R^4$  : H;  $R^5$  : Ph;  $n=2$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90–2.03 (1H, m), 2.97 (1H, ddd,  $J=3.7, 5.7, 8.9$  Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=8.9, 14.4$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J=3.7, 14.4$  Hz), 5.81 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.30–7.43 (5H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 350/352 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

## 実施例80

### 化合物例1172の製造

20 ジアステレオマーa (Ar : 8-Cl-Ph;  $R^1$  : H;  $R^2$  : H;  $R^3$  : i-Pr;  $R^4$  : H;  $R^5$  : Ph;  $n=2$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.98 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.77–1.89 (1H, m), 3.08 (1H, dd,  $J=11.4, 14.4$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=2.2, 14.4$  Hz), 3.51 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.8, 11.4$  Hz), 5.82 (1H, s), 6.63 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.3, 8.3$  Hz), 7.32–7.46 (5H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 350/352 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar : 8-Cl-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
9 (3H, d, J=6.8Hz), 1.92-2.03 (1H, m), 2.96  
5 (1H, ddd, J=3.5, 5.9, 8.9Hz), 3.46 (1H, dd,  
J=8.9, 14.4Hz), 3.51 (1H, dd, J=3.5, 14.4H  
z), 5.79 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.3  
0-7.42 (5H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz)  
, 8.13 (1H, d, J=2.2Hz)

10 FAB-MS (m/e) : 350/352 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例81

##### 化合物例1175の製造

ジアステレオマーa (Ar : 9-Cl-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
15 r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, d, J=6.9Hz), 0.9  
9 (3H, d, J=6.9Hz), 1.75-1.89 (1H, m), 3.29  
(1H, dd, J=11.2, 14.6Hz), 3.45 (1H, dd, J=2  
.3, 14.6Hz), 3.50 (1H, ddd, J=2.3, 4.9, 11.  
20 2Hz), 6.11 (1H, s), 6.69 (1H, dd, J=1.2, 7.9  
Hz), 7.20 (1H, t, J=7.9Hz), 7.31-7.45 (6H,  
m)

FAB-MS (m/e) : 350/352 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar : 9-Cl-Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-P  
25 r ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, d, J=6.7Hz), 0.9  
8 (3H, d, J=6.8Hz), 1.88-2.02 (1H, m), 3.07  
(1H, ddd, J=4.5, 7.1, 9.5Hz), 3.67-3.80 (2  
H, m), 5.49 (1H, s), 6.65 (1H, dd, J=0.7, 7.9

Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.26–7.45 (6H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 350/352  $[M+H]^+$

## 5 実施例 82

### 化合物例 1178 の製造

ジステレオマー a ( $Ar: 9-Cl-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $R^5: 4-Cl-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.71–1.82 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=11.5, 14.8$  Hz), 3.40–3.50 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.19–7.40 (6H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 384/386  $[M+H]^+$

15 ジステレオマー b ( $Ar: 9-Cl-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $R^5: 4-Cl-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.80–1.95 (1H, m), 2.95–3.10 (1H, m), 3.60–3.80 (2H, m), 5.50 (1H, s), 6.62 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.15–7.45 (6H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 384/386  $[M+H]^+$

## 実施例 83

### 25 化合物例 1180 の製造

ジステレオマー a ( $Ar: 7-Cl-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $R^5: 4-MeO-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.74–1.88 (1H, m), 3.29



(1H, dd,  $J=11.2, 14.8$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=2.4, 14.8$  Hz), 3.49 (1H, ddd,  $J=2.4, 5.2, 11.2$  Hz), 3.84 (3H, s), 6.01 (1H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=1.3, 7.9$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=1.3, 7.9$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 380/382  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: 9-Cl-Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 4-MeO-Ph;  $n=2$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.88-2.01 (1H, m), 3.07 (1H, ddd,  $J=4.6, 7.0, 9.1$  Hz), 3.65-3.84 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 380/382  $[M+H]^+$

#### 実施例84

20 化合物例1181の製造 (Ar: 9-Cl-Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H;  $R^5$ : 4-OH-Ph;  $n=2$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.87-1.99 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 5.43 (1H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.14-7.23 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 366/368  $[M+H]^+$

#### 実施例85

化合物例1199の製造

ジアステレオマーa (Ar : 9-Cl-Ph; R<sup>1</sup> : H; R<sup>2</sup> : H; R<sup>3</sup> : i-Pr; R<sup>4</sup> : H; R<sup>5</sup> : 3-Cl-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
5 8 (3H, d, J=6.8Hz), 1.74-1.85 (1H, m), 2.39  
(3H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.7  
0 (1H, d, J=7.7Hz), 7.10 (1H, d, J=7.9Hz), 7.  
20-7.27 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 398/400 [M+H]<sup>+</sup>

10 ジアステレオマーb (Ar : 9-Cl-Ph; R<sup>1</sup> : H; R<sup>2</sup> : H; R<sup>3</sup> : i-Pr; R<sup>4</sup> : H; R<sup>5</sup> : 3-Cl-4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
7 (3H, d, J=6.6Hz), 1.81-1.98 (1H, m), 2.40  
(3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.67-3.75 (2H,  
15 m), 5.46 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0  
7 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 7.21 (1H, dd, J=6.  
9, 7.9Hz), 7.25 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H,  
d, J=1.7Hz), 7.42 (1H, d, J=6.9Hz)

FAB-MS (m/e) : 398/400 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 実施例86

化合物例1201の製造

ジアステレオマーa (Ar : 9-Cl-Ph; R<sup>1</sup> : H; R<sup>2</sup> : H; R<sup>3</sup> : i-Pr; R<sup>4</sup> : H; R<sup>5</sup> : 3-F-4-F-Ph; n=2)

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
9 (3H, d, J=6.7Hz), 1.72-1.84 (1H, m), 3.25  
(1H, dd, J=11.6, 14.9Hz), 3.40-3.50 (2H, m  
) , 6.17 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=7.5Hz), 7.00  
-7.10 (1H, m), 7.12-7.30 (3H, m), 7.42 (1H,

d,  $J=8.1$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 386/388  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar : 9-Cl-Ph;  $R^1$ :H;  $R^2$ :H;  $R^3$ :i-Pr;  $R^4$ :H;  $R^5$ :3-F-4-F-Ph;  $n=2$ )

- 5  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.82-1.95 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.60-3.78 (2H, m), 5.53 (1H, s), 6.63 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.00-7.09 (1H, m), 7.13-7.30 (3H, m), 7.45 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)
- 10 FAB-MS ( $m/e$ ) : 386/388  $[M+H]^+$

#### 実施例87

##### 化合物例1208の製造

- ジアステレオマーa (Ar : 9-Cl-Ph;  $R^1$ :H;  $R^2$ :H;  $R^3$ :i-Pr;  $R^4$ :H;  $R^5$ :3-F-4-OMe-Ph;  $n=2$ )
- 15

- $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.72-1.84 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=11.4, 14.8$  Hz), 3.35-3.52 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 6.92-7.05 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)
- 20

FAB-MS ( $m/e$ ) : 398/400  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar : 9-Cl-Ph;  $R^1$ :H;  $R^2$ :H;  $R^3$ :i-Pr;  $R^4$ :H;  $R^5$ :3-F-4-OMe-Ph;  $n=2$ )

- 25  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.85-1.98 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.46 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.95-7.12 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J=7.9$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 398/400  $[M+H]^+$

### 実施例 88

化合物例 1219 の製造 ( $Ar : 9-Cl-Ph ; R^1 : H ; R^2 : H ; R^3 : i$   
 5  $-Pr ; R^4 : H ; R^5 : 3-I, 4-n-PrNHCOCH_2O-Ph ; n=2$   
)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.9  
 8 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1  
 .55-1.70 (2H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 3.02-  
 10 3.09 (1H, m), 3.37 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.39 (1  
 H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.65-3.78 (2H, m), 4.55 (2H  
 , s), 5.48 (1H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9$  Hz),  
 6.81 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.21 (1H, brs), 7  
 .22-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4$  Hz)  
 15 z), 7.45 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9$  Hz), 7.77 (1H, d  
 ,  $J=2.2$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 591/593  $[M+H]^+$

### 実施例 89

20 化合物例 1220 の製造 ( $Ar : 9-Cl-Ph ; R^1 : H ; R^2 : H ; R^3 : i$   
 $-Pr ; R^4 : H ; R^5 : 3-I-4-MeO-Ph ; H ; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.9  
 8 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 3.02  
 -3.12 (1H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.91 (3H,  
 25 s), 5.44 (1H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 6.84 (1  
 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.44 (1H  
 , dd,  $J=1.3, 8.1$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=2.1$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 506/508  $[M+H]^+$

## 実施例 90

化合物例 1227 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : 9\text{-F-Ph}$ ;  $\text{R}^1 : \text{H}$ ;  $\text{R}^2 : \text{H}$ ;  $\text{R}^3 : i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4 : \text{H}$ ;  $\text{R}^5 : \text{Ph}$ ;  $n=2$ )

- 5  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.70–1.85 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=11.1, 14.5\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J=2.3, 14.5\text{Hz}$ ), 3.50 (1H, ddd,  $J=2.3, 4.8, 11.1\text{Hz}$ ), 5.99 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=7.9, 11.0\text{Hz}$ ), 7.28–7.45 (6H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマー b ( $\text{Ar} : 9\text{-F-Ph}$ ;  $\text{R}^1 : \text{H}$ ;  $\text{R}^2 : \text{H}$ ;  $\text{R}^3 : i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4 : \text{H}$ ;  $\text{R}^5 : \text{Ph}$ ;  $n=2$ )

- 15  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.92 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.88–2.02 (1H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 5.53 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=7.9, 10.7\text{Hz}$ ), 7.25–7.45 (6H, m)

- 20 FAB-MS ( $m/e$ ) : 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 91

化合物例 1232 の製造 ( $\text{Ar} : 9\text{-F-Ph}$ ;  $\text{R}^1 : \text{H}$ ;  $\text{R}^2 : \text{H}$ ;  $\text{R}^3 : i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4 : \text{H}$ ;  $\text{R}^5 : 4\text{-MeO-Ph}$ ;  $n=2$ )

- 25  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.85–2.00 (1H, m), 2.98–3.11 (1H, m), 3.65–3.71 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.48 (1H, s), 6.56 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.05–7.15 (1H, m), 7.24

(2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.25–7.36 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 364  $[M+H]^+$

## 実施例 9 2

### 5 化合物例 1 2 6 1 の製造 ( $Ar: 9-F-Ph$ ; $R^1: H$ ; $R^2: H$ ; $R^3: i-Pr$ ; $R^4: H$ ; $R^5: 3-I-4-MeO-Ph$ ; $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.85–1.98 (1H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.63–3.70 (2H, m), 3.91 (3H, s), 5.49 (1H, s), 6.56 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.10–7.17 (1H, dd,  $J=7.9$ , 8.5 Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 490  $[M+H]^+$

15

## 実施例 9 3

### 化合物例 1 2 7 5 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar: 7-I-8-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $R^5: Ph$ ;  $n=2$ )

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.50–1.68 (2H, m), 1.73–1.88 (1H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=11.0$ , 14.1 Hz), 3.34 (1H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.36 (1H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=2.0$ , 14.1 Hz), 3.45–3.52 (1H, m), 4.59 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.86 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.35–7.48 (5H, m), 7.54 (1H, s)

25

FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[M+H]^+$

ジアステレオマー b ( $Ar: 7-I-8-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ ;  $R^1$

: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.36 (1H, t, J=6.7 Hz), 3.38 (1H, t, J=6.7 Hz), 3.42 (1H, dd, J=9.3, 14.5 Hz), 3.49 (1H, dd, J=3.0, 14.5 Hz), 4.61 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.88 (1H, brs), 7.26-7.44 (7H, m), 7.52 (1H, s)

10 FAB-MS (m/e): 557 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 94

##### 化合物例 1276 の製造

ジアステレオマー a (Ar: 7-I-8-MeO-Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

15

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J=11.2, 14.2 Hz), 3.43 (1H, dd, J=2.3, 14.2 Hz), 3.48 (1H, ddd, J=2.3, 5.0, 11.2 Hz), 3.95 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.31-7.47 (5H, m), 7.55 (1H, s)

20

FAB-MS (m/e): 472 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマー b (Ar: 7-I-8-MeO-Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.88-1.99 (1H, m), 2.98 (1H, ddd, J=3.0, 5.8, 9.4 Hz), 3.41 (1H, dd, J=9.4, 14.3 Hz), 3.49 (1H, dd, J=3.0, 14.3 Hz), 3.98 (3H, s), 5.71 (1H, s), 7.26-7.41 (5

25

H, m), 7.33 (1H, s), 7.54 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 472 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 9 5

- 5 化合物例 1 2 7 7 の製造 (Ar : 9-I-6-MeO-Ph ; R<sup>1</sup>:H ; R<sup>2</sup>:H ; R<sup>3</sup>:i-Pr ; R<sup>4</sup>:H ; R<sup>5</sup>:Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.72-1.89 (1H, m), 3.10-3.33 (3H, m), 3.51 (3H, s), 6.38 (1H, s), 7.18-7.26 (2H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 472 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 9 6

- 15 化合物例 1 2 7 8 の製造 (Ar : 6-I-9-OH-Ph ; R<sup>1</sup>:H ; R<sup>2</sup>:H ; R<sup>3</sup>:i-Pr ; R<sup>4</sup>:H ; R<sup>5</sup>:Ph ; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.85-1.95 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 4.07 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.21 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.45 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=8.5 Hz)

FAB-MS (m/e) : 472 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 9 7

- 25 化合物例 1 0 9 3 の製造 (5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオン)

チオサリチル酸メチルエステル 10.0 g (59.5 mmol) を含むメタノール溶液 20 ml に、実施例 1 の工程 1 で得られた 2-イソプロピルアジリジン



10 ml を、0℃にて10分間かけて滴下した。反応溶液を室温に戻し一晩攪拌後、反応溶液を減圧下に濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン溶液100 ml を加え、続いてトリエチルアミン16.6 ml (119 mmol)、二炭酸-*t*-ブチル14.2 g (65.4 mmol) を加え、2時間攪拌した。酢酸エチルエステルで反応溶液を抽出し、有機層を10%硫酸水素カリウム溶液、飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル=4：1）により精製し、メチル 2-（（2-（（*t*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）スルファニル）ベンゾエート12.4 g（収率：59%）を  
10 淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 2.00–2.10 (1H, m), 3.01–3.15 (2H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.71 (1H, bs), 7.12–7.20 (1H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ )  
15

FAB-MS ( $m/e$ ): 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程1で得られたメチル 2-（（2-（（*t*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）スルファニル）ベンゾエート12.4 g (35.1 mmol) のメタノール溶液(100 ml) に、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液35 ml (70.0 mmol) を加え、室温で反応溶液を一晩攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、得られた残渣に1N塩酸水溶液(40 ml) を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣に塩化メチレン溶液50 ml を加え、続いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール10.0 g (119 mmol)、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩10.0 g、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩8.79 g を加え、4時間攪拌した。有機反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を10%硫酸水素カリウム溶液、飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム

20

25

ムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝4：1）により精製し、*t*-ブチル N-（1- {（ {2-（ {メトキシ（メチル） アミノ} カルボニル） フェニル} スルファニル） メチル} -2-メチルプロピル） カルバメート 8.15 g（収率 5：60%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 0.90 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.36 (9H, s), 1.82–2.00 (1H, m), 3.01–3.20 (3H, m), 3.32 (3H, bs), 3.53 (3H, bs), 5.08 (1H, bs), 7.21–7.27 (2H, m), 7.27–7.38 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程2で得られた *t*-ブチル N-（1- {（ {2-（ {メトキシ（メチル） アミノ} カルボニル） フェニル} スルファニル） メチル} -2-メチルプロピル） カルバメート 150 mg (0.39 mmol) を含むテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) に、マグネシウム 117 mg (4.2 mmol) と 2-クロロ-5-プロモトルエン 805 mg (3.9 mmol) とにより調製したグリニアル試薬のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて 10 分間かけて滴下した。反応溶液を  $-70^\circ\text{C}$  で 2.5 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した。酢酸エチルエステルで反応溶液を抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝4：1）により精製し、*t*-ブチル N-（1- {（ {2-（4-クロロ-3-メチルベンゾイル） フェニル} スルファニル） メチル} -2-メチルプロピル） カルバメート 107 mg（収率：61%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.84 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.75–1.85 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.95–3.05 (2H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 4.75 (1H, bs), 7.26–7.31 (

2H, m), 7.39–7.59 (4H, m), 7.68 (1H, d, J=1.9 Hz)

FAB-MS (m/e): 449 [M+H]<sup>+</sup>

工程3で得られたt-ブチル N-(1-{(2-(4-クロロ-3-メチルベンゾイル)フェニル)スルファニル)メチル}-2-メチルプロピル)カルバメート68mg (0.15mmol)に4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (3.0ml)を加え室温で一晩攪拌し、反応溶液を減圧下に濃縮した。残渣に2,6-ルチジン (3.0ml)を加え、濃塩酸 (1.0ml)を添加した。添加終了後、混合物を3時間共沸させ、減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で回収し、溶液を酢酸エチルで2回抽出した。集めた抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 (3.0ml)溶液を加え、30%過酸化水素水 (1.0ml)を約0℃の温度で添加した。添加終了後、混合物を室温で一晩攪拌し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣に4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (3.0ml)を加え、亜鉛粉末 (200mg)を徐々に添加した。混合液を一晩室温で攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、セライトで濾過した。酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上で、ヘキサン/酢酸エチル (4:1)を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーに付し、5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオンのジアステレオマーa (12.8mg)およびb (22.3mg)を淡黄色の油状生成物として得た。

25 ジアステレオマーa

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.75–1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.05 (1H, dd, J=11.3, 14.2 Hz), 3.44 (1H, dd, J=2.3, 14.2 Hz), 3.50 (1H, ddd, J=

2. 3, 4. 8, 11. 3 Hz), 5. 85 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J=2. 2, 8. 2 Hz), 7. 26 (1H, d, J=2. 2 Hz), 7. 36-7. 43 (3H, m), 8. 13-8. 17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]<sup>+</sup>

5 ジアステレオマー b

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 95 (3H, d, J=6. 8 Hz), 0. 99 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 90-2. 05 (1H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 98 (1H, ddd, J=3. 5, 5. 9, 8. 9 Hz), 3. 43 (1H, dd, J=8. 9, 14. 3 Hz), 3. 49 (1H, dd, J=3. 5, 14. 3 Hz), 5. 80 (1H, s), 6. 89-6. 94 (1H, m), 7. 09 (1H, dd, J=2. 1, 8. 3 Hz), 7. 19 (1H, d, J=2. 1 Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 45-7. 52 (2H, m), 8. 13-8. 18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]<sup>+</sup>

15

以下に実施例 97 と同様にして得た化合物の物理定数を示す。

実施例 98

化合物例 1008 の製造 (Ar : Ph ; R<sup>1</sup> : H ; R<sup>2</sup> : H ; R<sup>3</sup> : i-Pr ; R<sup>4</sup> : H ; R<sup>5</sup> : 4-Pyridyl ; n=0)

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 95 (3H, d, J=6. 7 Hz), 0. 98 (3H, d, J=6. 6 Hz), 1. 63-1. 80 (1H, m), 2. 41 (1H, dd, J=10. 9, 14. 0 Hz), 2. 91 (1H, dd, J=2. 2, 14. 0 Hz), 2. 96-3. 04 (1H, m), 5. 75 (1H, s), 6. 51-6. 54 (1H, m), 7. 15-7. 19 (2H, m), 7. 41 (2H, d, J=6. 1 Hz), 7. 67-7. 71 (1H, m), 8. 61 (2H, d, J=6. 1 Hz)

FAB-MS (m/e) : 285 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 99

化合物例1018の製造

ジアステレオマーa (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
5 7 (3H, d, J=6.8Hz), 1.70-1.87 (1H, m), 2.40  
(3H, s), 3.07 (1H, dd, J=11.4, 14.3Hz), 3.4  
2 (1H, dd, J=2.3, 14.3Hz), 3.52 (1H, ddd, J=  
2, 3, 4.9, 11.4Hz), 5.82 (1H, s), 6.71-6.75  
(1H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.32-7.41 (2H,  
10 m), 8.12-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 330 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.9Hz), 0.9  
15 9 (3H, d, J=6.7Hz), 1.93-2.00 (1H, m), 2.37  
(3H, s), 2.96 (1H, ddd, J=3.6, 5.7, 8.9Hz),  
3.44 (1H, dd, J=8.9, 14.3Hz), 3.47 (1H, dd,  
J=3.6, 14.3Hz), 5.80 (1H, s), 6.91-6.95 (1  
H, m), 7.16-7.23 (4H, m), 7.43-7.49 (2H, m)  
20 , 8.13-8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 330 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例100

化合物例1019の製造

25 ジアステレオマーa (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 3-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 0.9  
8 (3H, d, J=6.9Hz), 1.73-1.88 (1H, m), 2.38  
(3H, s), 3.07 (1H, dd, J=11.4, 14.3Hz), 3.4

2 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3$  Hz), 3.52 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.9, 11.4$  Hz), 5.83 (1H, s), 6.70–6.74 (1H, m), 7.12–7.22 (3H, m), 7.27–7.41 (3H, m), 8.12–8.16 (1H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ) : 330  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:3-Me-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.92–2.04 (1H, m), 2.36  
10 (3H, s), 2.96 (1H, ddd,  $J=3.7, 5.9, 8.9$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=8.9, 14.3$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=3.7, 14.3$  Hz), 5.80 (1H, s), 6.88–6.92 (1H, m), 7.11–7.17 (3H, m), 7.25–7.31 (1H, m), 7.43–7.50 (2H, m), 8.12–8.16 (1H, m)

15 FAB-MS ( $m/e$ ) : 330  $[M+H]^+$

#### 実施例101

##### 化合物例1024の製造

ジアステレオマーa ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  
20 ;  $R^5:3-Ph-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.75–1.85 (1H, m), 3.10 (1H, dd,  $J=11.7, 14.1$  Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=2.1, 14.1$  Hz), 3.51–3.58 (1H, m), 5.97 (1H, s)  
25 ), 6.78 (1H, dd,  $J=2.1, 6.3$  Hz), 7.30–7.70 (11H, m), 8.10–8.20 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 392  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph$ ;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:3-Ph-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.95–2.03 (1H, m), 2.98–3.18 (1H, m), 3.45–3.56 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.96–6.99 (1H, dd,  $J=3.6, 5.5\text{ Hz}$ ), 7.28–7.60 (11H, m), 8.16 (1H, dd,  $J=3.5, 5.5\text{ Hz}$ )  
 5 FAB-MS ( $m/e$ ): 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例102

### 化合物例1026の製造

- 10 ジアステレオマーa ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:4\text{-Cl-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.73–1.88 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=11.6, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=2.3, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.49 (1H, ddd,  $J=2, 3, 4.9, 11.6\text{ Hz}$ ), 5.91 (1H, s), 6.60–6.70 (1H, m), 7.31–7.42 (6H, m), 8.12–8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 350/352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### ジアステレオマーb

- 20 ( $\text{Ar}:\text{Ph}; \text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^5:4\text{-Cl-Ph}; n=2$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.88–2.00 (1H, m), 3.00 (1H, ddd,  $J=3.5, 5.6, 8.9\text{ Hz}$ ), 3.41 (1H, dd,  $J=8.9, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=3.5, 14.3\text{ Hz}$ ), 5.83 (1H, s), 6.90–6.94 (1H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.46–7.53 (2H, m), 8.14–8.18 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 350/352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 103

化合物例 1083 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
5 ;  $\text{R}^5 : 3\text{-Me-4-Me-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 0.9  
8 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.72–1.90 (1H, m), 1.95  
(3H, s), 2.30 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=11.4$ ,  
14.3Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=2.2$ , 14.3Hz), 3.5  
10 3 (1H, ddd,  $J=2, 2, 4.9, 11.4\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, s  
) , 6.60–6.64 (1H, m), 7.16–7.26 (2H, m), 7.  
31–7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.1  
2–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 ジアステレオマー b ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
;  $\text{R}^5 : 3\text{-Me-4-Me-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.9  
8 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.96 (3H, s), 1.96–2.11  
(1H, m), 2.29 (3H, s), 2.77–2.90 (1H, m), 3.  
20 56–3.68 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.69–6.73 (1  
H, m), 7.19–7.26 (3H, m), 7.38–7.51 (2H, m)  
, 8.08–8.12 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 25 実施例 104

化合物例 1084 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H}$   
;  $\text{R}^5 : 2\text{-Me-4-Me-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.9



8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.76–1.83 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.05 (1H, dd,  $J=11.5$ , 14.3 Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=2.1$ , 14.3 Hz), 3.52 (1H, ddd,  $J=2, 1, 4.5$ , 11.5 Hz), 5.99 (1H, s), 6.63–6.66 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.31–7.42 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.12–8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

ジアステレオマー b ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$ ;  
10 ;  $R^5: 2-Me-4-Me-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.98–2.10 (1H, m), 2.205 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.76–2.83 (1H, m), 3.55–3.59 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.71–6.75 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.38–7.47 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.08–8.12 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

## 20 実施例 105

### 化合物例 1085 の製造

ジアステレオマー a ( $Ar: Ph; R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H$ ;  
;  $R^5: 2-Me-5-Me-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.77–1.90 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.05 (1H, dd,  $J=11.5$ , 14.4 Hz), 3.47 (1H, dd,  $J=2.2$ , 14.4 Hz), 3.53 (1H, ddd,  $J=2, 2, 4.9$ , 11.5 Hz), 6.00 (1H, s), 6.61–6.65 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=1.1$  Hz)

, 7.07 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.32–7.42 (2H, m),  
7.37 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H  
5 ;  $R^5$ : 2-Me-5-Me-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.9  
9 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.00–2.12 (1H, m), 2.03  
(3H, s), 2.39 (3H, s), 2.81 (1H, ddd,  $J=3.8$ ,  
6.0, 8.4 Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=8.4$ , 14.1 Hz),  
10 3.59 (1H, dd,  $J=3.8$ , 14.1 Hz), 5.95 (1H, s),  
6.70–6.74 (1H, m), 7.08 (2H, s), 7.36 (1H, s  
) , 7.38–7.48 (2H, m), 8.08–8.12 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

## 15 実施例106

### 化合物例1087の製造

ジアステレオマーa (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H  
;  $R^5$ : 3-Me-4-Me-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.9  
20 7 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.75–1.89 (1H, m), 2.29  
(3H, s), 2.30 (3H, s), 3.07 (1H, dd,  $J=11.4$ ,  
14.3 Hz), 3.42 (1H, dd,  $J=2.2$ , 14.3 Hz), 3.5  
1 (1H, ddd,  $J=2.2$ , 4.9, 11.4 Hz), 5.78 (1H, s  
) , 6.73–6.77 (1H, m), 7.11–7.21 (3H, m), 7.  
25 33–7.40 (2H, m), 8.11–8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: Ph;  $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H  
;  $R^5$ : 3-Me-4-Me-Ph;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.9

8 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.93–2.06 (1H, m), 2.26  
 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.96 (1H, ddd,  $J=3.6$ ,  
 5.8, 9.0 Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=9.0$ , 14.5 Hz),  
 3.51 (1H, dd,  $J=3.6$ , 14.5 Hz), 5.76 (1H, s),  
 5 6.91–6.94 (1H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=1.6$ , 7.8  
 Hz), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.  
 42–7.49 (2H, m), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 344  $[M+H]^+$

# 10 実施例107

## 化合物例1090の製造

ジアステレオマーa ( $Ar: Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$   
 ;  $R^5: 3-F, 4-Me-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.9  
 15 8 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.70–1.90 (1H, m), 2.31  
 (3H, s), 3.05 (1H, dd,  $J=11.4$ , 14.4 Hz), 3.4  
 3 (1H, dd,  $J=2.3$ , 14.4 Hz), 3.47–3.55 (1H, m  
 ), 5.88 (1H, s), 6.71–6.74 (1H, m), 7.03 (1H  
 , dd,  $J=1.5$ , 7.7 Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=1.5$ , 10  
 20 .6 Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=7.7$ , 10.6 Hz), 7.37–  
 7.41 (2H, m), 8.12–8.16 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 348  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar: Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$   
 ;  $R^5: 3-F, 4-Me-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.9  
 25 9 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.90–2.11 (1H, m), 2.28  
 (3H, s), 2.97–3.05 (1H, m), 3.35–3.50 (2H,  
 m), 5.81 (1H, s), 6.92–7.00 (2H, m), 7.03 (1  
 H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=7.7$ , 10.8 Hz)

z), 7.49–7.51 (2H, m), 8.14–8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例108

#### 5 化合物例1092の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:4-F-3-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.9Hz), 0.97 (3H, d, J=6.9Hz), 1.75–1.85 (1H, m), 2.30  
10 (3H, d, J<sub>F-H</sub>=1.9Hz), 3.06 (1H, dd, J=11.3, 14.2Hz), 3.44 (1H, dd, J=2.3, 14.2Hz), 3.49 (1H, ddd, J=2, 3, 4.9, 11.3Hz), 5.83 (1H, s), 6.69–6.74 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.15–7.22 (2H, m), 7.36–7.43 (2H, m), 8.12–8.16 (1H, m)  
15

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:4-F-3-Me-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7Hz), 1.88–2.03 (1H, m), 2.27 (3H, d, J<sub>F-H</sub>=1.9Hz), 2.97 (1H, ddd, J=3.5, 5.7, 9.0Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.0, 14.3Hz), 3.47 (1H, dd, J=3.5, 14.3Hz), 5.79 (1H, s), 6.89–6.91 (1H, m), 6.91–7.03 (1H, m), 7.07–  
25 7.17 (2H, m), 7.45–7.51 (2H, m), 8.13–8.17 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例109

化合物例1094の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>: 3-F, 4-F-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.4Hz), 0.9  
5 9 (3H, d, J=6.4Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 3.04  
(1H, dd, J=11.9, 14.2Hz), 3.46 (1H, dd, J=2  
.2, 14.2Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 5.93 (1H, s  
) , 6.65-6.90 (2H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.  
39-7.48 (2H, m), 8.13-8.20 (1H, m)

10 FAB-MS (m/e) : 352 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>: 3-F, 4-F-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.9Hz), 1.0  
1 (3H, d, J=6.4Hz), 1.88-1.99 (1H, m), 2.97  
15 -3.05 (1H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 5.83 (1H,  
s), 6.95-7.01 (2H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7  
.50-7.55 (2H, m), 8.15-8.20 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 352 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例110

化合物例1095の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H;  
; R<sup>5</sup>: 3-F, 4-Cl-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99 (3H, d, J=7.0Hz), 1.0  
25 0 (3H, d, J=7.0Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 3.05  
(1H, dd, J=11.4, 14.8Hz), 3.46 (1H, dd, J=2  
.3, 14.8Hz), 3.45-3.52 (1H, m), 5.96 (1H, s  
) , 6.70-6.77 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz)  
, 7.30 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.39-7.47 (3

H, m), 8.14–8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 368/370 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H;  
; R<sup>5</sup>: 3-F, 4-Cl-Ph; n=2)

5 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.90–2.00 (1H, m), 2.98–3.07 (1H, m), 3.35–3.42 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.92–6.97 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.2, 10.2 Hz), 7.48–7.55 (2H, m); 8.12–8.20 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 368/370 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例111

#### 15 化合物例1096の製造

ジアステレオマーa (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H;  
; R<sup>5</sup>: 3-Cl-4-Cl-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.77–1.84 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=11.8, 14.6 Hz), 3.46 (1H, dd, J=2.3, 14.6 Hz), 3.45–3.52 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.69–6.73 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.39–7.44 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.14–8.18 (1H, m)

25 , m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 384/386 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H;  
; R<sup>5</sup>: 3-Cl-4-Cl-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.0

1 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.87–1.98 (1H, m), 3.02  
 (1H, ddd,  $J=3.6, 5.5, 8.9$  Hz), 3.38 (1H, dd,  
 $J=8.9, 14.4$  Hz), 3.43 (1H, dd,  $J=3.6, 14.4$  Hz), 5.83 (1H, s), 6.93–6.97 (1H, m), 7.08 (1  
 5 H, dd,  $J=1.9, 8.3$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
 , 7.48 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.50–7.56 (2H, m),  
 8.15–8.19 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 384/386  $[M+H]^+$

#### 10 実施例112

##### 化合物例1100の製造

ジアステレオマーa ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H$   
 ;  $R^5:3-Me, 4-MeO-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.9  
 15 8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.75–1.85 (1H, m), 2.24  
 (3H, s), 3.07 (1H, dd,  $J=11.4, 14.3$  Hz), 3.4  
 2 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3$  Hz), 3.50 (1H, ddd, 2.  
 2, 4.8, 11.4 Hz), 3.86 (3H, s), 5.75 (1H, s),  
 6.75–6.78 (1H, m), 6.86 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7  
 20 .14 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8$   
 .4 Hz), 7.35–7.38 (2H, m), 8.11–8.14 (1H, m  
 )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 360  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb ( $Ar:Ph; R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H$   
 25 ;  $R^5:3-Me, 4-MeO-Ph; n=2$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.9  
 8 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.95–2.05 (1H, m), 2.21  
 (3H, s), 2.92–3.01 (1H, m), 3.40–3.55 (2H,  
 m), 3.84 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J$

=8.3 Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

5

### 実施例113

#### 化合物例1103の製造

ジアステレオマーa (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:3-MeO-4-MeO-Ph; n=2)

10 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.72-1.87 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J=11.4, 14.3 Hz), 3.44 (1H, dd, J=2.0, 14.3 Hz), 3.52 (1H, ddd, J=2.0, 5.0, 11.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.80 (1H, s)  
15 ), 6.75-6.80 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=1.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

20 ジアステレオマーb (Ar:Ph; R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>5</sup>:3-MeO-4-MeO-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.92-2.07 (1H, m), 2.98 (1H, ddd, J=3.5, 5.7, 9.2 Hz), 3.45 (1H, dd, J=9.2, 14.4 Hz), 3.51 (1H, dd, J=3.5, 14.4 Hz), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.80 (1H, s),  
25 6.83 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.7 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 8.13-8.17 (1H, m)



)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例114

## 5 化合物例1104の製造

ジアステレオマーa (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H;  
; R<sup>5</sup>: 3, 4-Methylenedioxy-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 1.73-1.88 (1H, m), 3.05  
10 (1H, dd, J=11.4, 14.3Hz), 3.43 (1H, dd, J=2.2, 14.3Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 5.79 (1H, s),  
6.00 (2H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 8.11-8.15 (1H, m)

15 FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

ジアステレオマーb (Ar: Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H;  
; R<sup>5</sup>: 3, 4-Methylenedioxy-Ph; n=2)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 0.99 (3H, d, J=6.8Hz), 1.90-2.04 (1H, m), 2.98  
20 (1H, ddd, J=3.5, 5.7, 9.1Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.1, 14.1Hz), 3.48 (1H, dd, J=3.5, 14.1Hz),  
5.77 (1H, s), 5.99 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 6.80 (1H, d, J=8.0Hz), 6.87 (1H, d, J=1.5Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.46-  
25 7.51 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例115

## 化合物例1105の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 3, 4\text{-Ethylenedioxy-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.70–1.85 (1H, m), 3.05  
5 (1H, dd,  $J=11.5, 14.3\text{Hz}$ ), 3.41 (1H, dd,  $J=2.2, 14.3\text{Hz}$ ), 3.50 (1H, ddd,  $J=2, 2, 4.8, 11.5\text{Hz}$ ), 4.30 (4H, s), 5.76 (1H, s), 6.78–6.83 (1H, m), 6.83 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.35–7.42 (2H, m), 8.11–8.15 (1H, m)

10 FAB-MS ( $m/e$ ) : 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマー b ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 3, 4\text{-Ethylenedioxy-Ph} ; n=2$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.90–2.03 (1H, m), 2.97  
15 (1H, ddd,  $J=3.5, 5.7, 9.0\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J=9.0, 14.3\text{Hz}$ ), 3.48 (1H, dd,  $J=3.5, 14.3\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, s), 5.73 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=1.9, 8.6\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.42–7.51 (2H, m), 8.11–  
20 8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 116

化合物例 1111 の製造 ( $\text{Ar} : \text{Ph} ; \text{R}^1 : \text{H} ; \text{R}^2 : \text{H} ; \text{R}^3 : i\text{-Pr} ; \text{R}^4 : \text{H} ; \text{R}^5 : 3\text{-F}, 4\text{-MeO-Ph} ; n=2$ )  
25

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.90–2.00 (1H, m), 2.98–3.04 (1H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.92–6.97 (2H, m), 7.15 (1

H, dd,  $J=1.3, 11.6$  Hz), 7.48–7.51 (2H, m), 8.14–8.17 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 364  $[M+H]^+$

## 5 実施例 117

化合物例 1158 の製造 (3-イソプロピル-7-ニトロ-5-フェニル 2, 3, 4, 5, -テトラヒドロ-1H-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオン)

2-ブロモ-5-ニトロ-安息香酸 10.0 g (40.6 mmol) に塩化チ  
 10 オニル 6.0 ml を加え、120℃で3時間加熱還流した後、反応溶液を減圧下  
 に濃縮した。残渣にアニソールを 30.0 ml 加え、続いて塩化アルミニウム 6  
 .48 g (48.7 mmol) を加え、160℃で5時間加熱攪拌した。飽和塩  
 化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで反応溶液を抽出し、有機  
 層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウ  
 15 ムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル=4：1）により精製し、（2-ブロモ-  
 5-ニトロフェニル）（フェニル）メタノン 8.3 g（収率：61%）を淡黄色  
 油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 6.97 (2H, d,  $J$   
 20 =9.0 Hz), 7.77 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.85 (2H, d,  
 ,  $J=9.5$  Hz), 8.16–8.20 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 336/338  $[M+H]^+$

工程 1 で得られた（2-ブロモ-5-ニトロフェニル）（フェニル）メタノン  
 2.60 g (7.73 mmol) のジメチルホルムアミド溶液（30 ml）に、  
 25 t-ブチル N-〔2-メチル-1-（スルファニルメチル）プロピル〕カルバ  
 メート 3.0 g (11.4 mmol) 炭酸カリウム 2.09 g (15.1 mmol)  
 1) を加え、120℃で2時間加熱攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添  
 加し、酢酸エチルエステルで反応溶液を抽出し、有機層を 10% 硫酸水素カリウ  
 ム溶液、飽和食塩水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し

た。残渣に4N塩化水素1, 4-ジオキサン溶液(10.0ml)を加え室温で一晩攪拌し、反応溶液を減圧下に濃縮した。残渣に2, 6-ルチジン(20.0ml)を加え、濃塩酸(10.0ml)を添加した。添加終了後、混合物を3時間共沸させ、減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で回収し、溶  
5 液を酢酸エチルで2回抽出した。集めた抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=4:1)により精製し、3-イソプロピル-7-ニトロ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン 1.65g(収率:60%)を淡黄色油状物として得た。

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.95–2.10 (1H, m), 2.89–2.99 (1H, m), 3.42 (1H, dd,  $J=11.2, 12.0\text{ Hz}$ ), 3.62 (1H, dd,  $J=3.7, 11.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.9$   
15 Hz), 7.76 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.6, 8.3\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程2で得られた3-イソプロピル-7-ニトロ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン 1.58g (4.43mmol) のテトラ  
20 ヒドロフラン溶液10mlにトリフルオロ酢酸(3.0ml)溶液を加え、30%過酸化水素水(1.0ml)を約0℃の温度で添加した。添加終了後、混合物を室温で一晩攪拌し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣に4N塩化水素1, 4-ジオキサン溶  
25 液(10.0ml)を加え、亜鉛粉末288mgを約0℃の温度で徐々に添加した。混合液を一晩室温で攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、セライトで濾過した。酢酸エチルで2回抽出し、抽出物を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=1:1)により精

製し、3-イソプロピル-7-ニトロ-5-フェニル2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ<sup>6</sup>, 4-ベンゾチアゼピン-1,1-ジオンのジアステレオマーa (408mg) およびb (530mg) を淡黄色の油状生成物として得た。

5 ジアステレオマーa

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.70-1.81 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=11.4, 14.0 Hz), 3.37 (1H, dd, J=2.3, 14.0 Hz), 3.44 (1H, ddd, J=2.2, 5.0, 11.4 Hz), 3.85 (3H, s), 5.71 (1H, s), 5.88 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.51 (1H, dd, J=2.3, 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4 Hz)

FAB-MS (m/e): 361 [M+H]<sup>+</sup>

15 ジアステレオマーb

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.85-1.99 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.73 (1H, s), 6.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 8.5 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.5 Hz)

FAB-MS (m/e): 361 [M+H]<sup>+</sup>

以下に実施例117と同様にして得た化合物の物理定数を示す。

25

実施例118

化合物例1157の製造

ジアステレオマーa (Ar: 7-NO<sub>2</sub>-Ph; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: 4-MeO-Ph; n=0)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.65–1.78 (1H, m), 2.49 (1H, dd,  $J=10.3, 13.9\text{ Hz}$ ), 2.98 (1H, dd,  $J=2.2, 13.9\text{ Hz}$ ), 3.06 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.48 (1H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=2.5, 8.4\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 359  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマー b ( $\text{Ar}: 7\text{-NO}_2\text{-Ph}$ ;  $\text{R}^1: \text{H}$ ;  $\text{R}^2: \text{H}$ ;  $\text{R}^3: i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4: \text{H}$ ;  $\text{R}^5: 4\text{-MeO-Ph}$ ;  $n=0$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.90–2.10 (1H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.64 (1H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, dd,  $J=2.3, 8.5\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 359  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 20 実施例 119

### 化合物例 1159 の製造

ジアステレオマー a ( $\text{Ar}: 7\text{-N}_3\text{-Ph}$ ;  $\text{R}^1: \text{H}$ ;  $\text{R}^2: \text{H}$ ;  $\text{R}^3: i\text{-Pr}$ ;  $\text{R}^4: \text{H}$ ;  $\text{R}^5: 4\text{-MeO-Ph}$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.70–1.82 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=11.8, 14.0\text{ Hz}$ ), 3.41 (1H, dd,  $J=2.0, 14.0\text{ Hz}$ ), 3.48 (1H, ddd,  $J=2.0, 5.0, 11.8\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 5.73 (1H, s), 6.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H

, dd,  $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ),  
8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 384  $[M+H]^+$

ジステレオマーb ( $Ar: 7-N3-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  
5  $R^4: H$ ;  $R^5: 4-MeO-Ph$ ;  $n=2$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.9  
8 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.90-2.05 (1H, m), 2.95  
-3.04 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.82 (3H,  
s), 5.76 (1H, s), 6.54 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.9  
10 2 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$   
 $\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8$   
. 5 Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 387  $[M+H]^+$

#### 15 実施例120

化合物例1164の製造 ( $Ar: 7-MeO-Ph$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3:$   
 $i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $R^5: Ph$ ;  $n=0$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 0.9  
5 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.55-1.75 (1H, m), 2.38  
20 (1H, dd,  $J=10.8, 13.8\text{ Hz}$ ), 2.84 (1H, dd,  $J=2$   
. 1, 13.8 Hz), 3.00-3.08 (1H, m), 3.58 (3H, s  
) , 5.66 (1H, s), 6.14 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.62  
(1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.25-7.45 (5H, m),  
7.56 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )

25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 314  $[M+H]^+$

#### 実施例121

化合物例1279の製造

ジステレオマーa ( $Ar: 3, 4-Pyridyl$ ;  $R^1: H$ ;  $R^2: H$ ;  $R^3:$

: i-Pr ; R<sup>4</sup>: H ; R<sup>5</sup>: Ph ; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 0.97 (3H, d, J=6.7Hz), 1.67-1.80 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J=10.5, 14.1Hz), 2.98 (1H, dd, J=2.1, 14.1Hz), 3.10 (1H, ddd, J=1.9, 4.9, 10.5Hz), 5.54 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=6.0Hz), 7.35-7.46 (5H, m), 8.21 (1H, d, J=6.0Hz), 8.78 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 285 [M+H]<sup>+</sup>

10 ジアステレオマーb (Ar : 3, 4-Pyridyl ; R<sup>1</sup>: H ; R<sup>2</sup>: H ; R<sup>3</sup>: i-Pr ; R<sup>4</sup>: H ; R<sup>5</sup>: Ph ; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, d, J=6.8Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6Hz), 2.00-2.12 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 5.64 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=5.9Hz), 7.28-7.43 (5H, m), 8.23 (1H, d, J=5.9Hz), 8.66 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 285 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例122

### 20 化合物例1281の製造

ジアステレオマーa (Ar : 3, 4-Pyridyl ; R<sup>1</sup>: H ; R<sup>2</sup>: H ; R<sup>3</sup>: i-Pr ; R<sup>4</sup>: H ; R<sup>5</sup>: 4-PhCH<sub>2</sub>O-Ph ; n=0)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.9Hz), 0.96 (3H, d, J=6.9Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 2.45 (1H, dd, J=10.4, 14.0Hz), 2.94 (1H, dd, J=2.0, 14.0Hz), 3.10 (1H, ddd, J=2.0, 4.9, 10.4Hz), 5.10 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=5.9Hz), 7.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.29-7.47 (5H, m), 7.28 (1H, d, J=8.7Hz), 8.22 (1H,



d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, s)

FAB-MS ( $m/e$ ): 391  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: 3, 4-Pyridyl;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:4\text{-PhCH}_2\text{O-Ph}$ ;  $n=0$ )

5  $^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.98-2.10 (1H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.25-7.43 (5H, m), 8.23 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s)

FAB-MS ( $m/e$ ): 391  $[M+H]^+$

### 実施例123

#### 15 化合物例1288の製造

ジアステレオマーa (Ar: 2, 3-Pyridyl;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:\text{Ph}$ ;  $n=0$ )

20  $^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.70-1.80 (1H, m), 2.64 (1H, dd,  $J=9.8, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.01 (1H, dd,  $J=2.1, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.02-3.12 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J=4.8, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.30-7.43 (5H, m), 8.29 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{ Hz}$ )

25 FAB-MS ( $m/e$ ): 285  $[M+H]^+$

ジアステレオマーb (Ar: 2, 3-Pyridyl;  $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:\text{Ph}$ ;  $n=0$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.86-2.01 (1H, m), 2.80

- 2.90 (1H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 5.56 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.28-7.42 (5H, m), 8.28-8.30 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 285 [M+H]<sup>+</sup>

5

#### 実施例124

化合物例1291の製造 (Ar: 5, 6-Pyridyl; R<sup>1</sup>: H; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; R<sup>5</sup>: Ph; n=0)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 2.48 (1H, dd, J=10.8, 14.1 Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=4.7, 7.6 Hz), 7.27-7.46 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J=1.7, 7.7 Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.7, 4.8 Hz)

15 FAB-MS (m/e) : 285 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製剤化例

以下に本発明の化合物の製剤化例を示すが、本発明の化合物の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

#### 20 製剤化例1

化合物例1116の化合物 45 (部)

重質酸化マグネシウム 15

乳糖 75

を均一に混合して350 μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤を  
25 カプセル容器に入れてカプセル剤とした。

#### 製剤化例2

化合物例1116の化合物 45 (部)

澱粉 15

乳糖 16

結晶性セルロース 21

ポリビニルアルコール 3

蒸留水 30

- 5    を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して141～177  $\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とした。

#### 製剤化例3

- 10   製剤化例2と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム4部を加えて圧縮成形し、直径10 mmの錠剤を作製した。

#### 製剤化例4

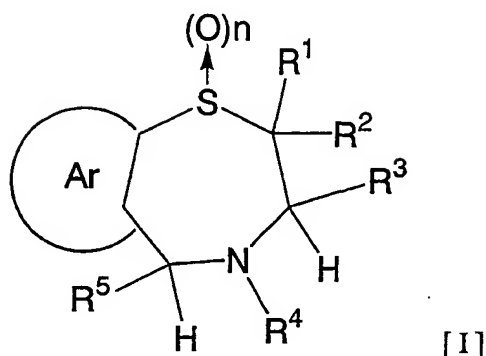
- 15   製剤化例2の方法で得られた顆粒剤の90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8 mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

### 産業上の利用可能性

- 20   本発明化合物のベンゾチアゼピン誘導体は、高い血中GLP-1濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬として有用である。

# 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式[I]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_1-C_3$ アルキル基、

5  $R^3$ は水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $n$ -ブチル基は除く）、

$R^4$ は水素原子、水酸基、 $C_1-C_3$ アルキル基、

$R^5$ は水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、 $N$ ,  $N$ -ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、 $N$ ,  $N$ -ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $N$ -アロイル基、 $N$ -( $N$ -アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アロイルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、 $N-C_2$

10

15

20

- $-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルチオカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有してしてもよい炭素芳香環基、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又は5若しくは6員の複素環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）、

Arは、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラ

- ルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラル  
 キルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリール  
 アミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニ  
 ル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-ア  
 5 リールスルホニルアミノ  $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルア  
 ミノ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ  $C_1-C$   
 $C_6$  アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイ  
 ルオキシ基、アリールスルファモイル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、アリ  
 ールスルファモイル  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイ  
 10 ル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、N- (N-アロイルアミノ)  
 $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカ  
 ルボニル基、 $C_2-C_6$  アルカノイル基、 $C_2-C_6$  アルカノイルオキシ基、N- $C$   
 $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、  
 N- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基、N-  
 15  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモ  
 イル基、N- $C_2-C_6$  アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$  アルケ  
 ニルカルバモイル基、N-アミノ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1$   
 $C_6$  アルコキシ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$  アルコキシカ  
 ルボニル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$  アルコキシカルボニ  
 20 ルアミノ  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$  アルコキシカルボニ  
 ルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$  アルキルチオ基、N- $C_1$   
 $C_6$  アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$  アルキルスルファモイ  
 ル基、 $C_1-C_6$  アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニル基、 $C_1$   
 $C_6$  アルコキシ基、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、アミノ  $C_1-C_6$  アルコ  
 25 キシカルボニル基、N- $C_3-C_6$  シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C$   
 $C_6$  シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$  シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$   
 シクロアルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_3-C_6$  シクロアルキルカルバモ  
 イル基からなる群から選択される置換基、5又は6員の複素環基、窒素原子、酸  
 素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5

- 個有する 1 ないし 3 環性の複素芳香環基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の  $C_1-C_9$  脂肪族基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、 $C_1-C_6$  アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$  アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$  アルキルチオカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素芳香環基、1 ないし 3 環性の  $C_7-C_{15}$  炭素芳香環基又は 5 若しくは 6 員の複素環基、若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を 1 環系当たり 1 ないし 5 個有する 2 ないし 3 環性の縮合複素芳香環基（但し、5 若しくは 6 員の複素環基を除く。）、 $n$  は 0-2 の整数を示す。] で表される化合物又はその医薬上許容される塩。
2.  $R^1$  及び  $R^2$  が、共に水素原子である請求項 1 に記載の化合物。
  3.  $R^3$  が、 $C_2-C_6$  アルキル基（但し、 $n$ -ブチル基は除く）である請求項 1 に記載の化合物。
  4.  $R^4$  が、水素原子又は  $C_1-C_3$  アルキル基である請求項 1 に記載の化合物。
  5.  $R^5$  において、炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和若しくは不飽和の  $C_3-C_9$  脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル  $C_1-C_{10}$  アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $N$ -アロイル基、 $C_2-C_6$  アルカノイル基、 $C_2-C_6$  アルカノイルオキシ基、 $N-C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ基、 $N-C_1-C_6$  アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$  アルキ

- ルカルバモイル基、N, N-ジ-  $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、
- 10 ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、アクリジニル基、イソキノリル
- 15 基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾ
- 20 リル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、
- 25 、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（5又は6員の複素環基を除く。）が、アクリジニル基



、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリジニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、チオナフテニル基、ナフチジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくはメチレンジオキシフェニル基である請求項1に記載の化合物。

- 10           6.       Arにおいて、炭素芳香環基が、フェニル基、ナフチル基であり、置換基を有していてもよい炭素芳香環基の置換基が、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-アロイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイルオキシ基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシ
- 15
- 20
- 25

- カルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、メチレンジオキシフェニル基であり、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基が、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、フェナンスリル基であり、5若しくは6員の複素環基が、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基であり、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる複素原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の縮合複素芳香環基（5若しくは6員の複素環基を除く。）が、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリル基、クロマニル基、イソクロマニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリジニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、チオナフテニル基、ナフチジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリ

ニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、  
ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基若しくは  
メチレンジオキシフェニル基である請求項 1 に記載の化合物。

7.  $n$  が、0 又は 2 である請求項 1 に記載の化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11267

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D281/10, C07D417/10//A61K31/554, A61P3/10, A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D281/00-18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Janos SZABO et al., "Saturated heterocycles. Part 116. Synthesis and spectroscopic investigations of 1, 4-benzothiazepine derivatives", CAN.J.CHEM. Vol.65, No.1, pp.175-81, (1987), page 176; compound 11b (Scheme 2)	1-2, 4-7
A	WO, 96/5188, A1 (Wellcome Foundation Ltd.), 22 February, 1996 (22.02.96), Page 41; Synthetic Examples (29) & CA 2197099 A & AU 9644260 A1 & EP 775126 A1 & CN 1161035 A & HU 77129 A2 & JP 10-504035 A & BR 9508586 A & IL 114877 A1 & RU 2156245 C2 & FI 9700531 A & NO 9700585 A & US 5910494 A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 March, 2002 (27.03.02)Date of mailing of the international search report  
09 April, 2002 (09.04.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D281/10, C07D417/10 // A61K31/554, A61P3/10, A61P3/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D281/00-18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Janos SZABO et. al., "Saturated heterocycles. Part 116. Synthesis and spectroscopic investigations of 1,4-benzothiazepine derivatives", CAN. J. CHEM. Vol. 65, No. 1, pp. 175-81, (1987) 第176頁 化合物11b (Scheme 2)を参照	1-2, 4-7
A	WO 96/5188 A1 (Wellcome Foundation Limited) 1996.02.22 第41頁 Synthetic Examples (29)参照 &CA 2197099 A                      &AU 9644260 A1                      &EP 775126 A1	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 27. 03. 02		国際調査報告の発送日 09. 04. 02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 高岡 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&CN 1161035 A      &HU 77129 A2      &JP 10-504035 A &BR 9508586 A      &IL 114877 A1      &RU 2156245 C2 &FI 9700531 A      &NO 9700585 A      &US 5910494 A	